

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNÉE 1971

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CHENEAU Jean - Claude

né le 19 Juillet 1945 à St -Germain en Laye

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE GLYCOGENOSE

PAR ABSENCE EN AMYLO 1-6 Glucosidase

Président : M. LESTRADET - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNÉE 1971

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CHENEAU Jean - Claude

né le 19 Juillet 1945 à St -Germain en Laye

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE GLYCOGENOSE

PAR ABSENCE EN AMYLO 1-6 Glucosidase

Président : M. LESTRADET - Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554017_0021

A MES PARENTS

Qui m'ont toujours aidé et permis de
mener à bien ces longues études.

Qu'ils en soient ici remerciés.



A Monsieur le Docteur BRUSSIEUX

du Centre Hospitalier de St-Germain
en Laye qui nous a suggéré le titre
de cette thèse et enseigné la Pédiatrie
avec la plus grande bienveillance.

Qu'il trouve ici notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur BONNETTE

Chef du Service de Pédiatrie de l'Hôpital
de St-Germain en Laye, qui nous a toujours
accueilli dans son service avec sympathie
et a su nous faire aimer la Pédiatrie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LESTRADET

Professeur agrégé de Pédiatrie,
Président de cette thèse,
qui nous a si amicalement guidé
tout au long de l'élaboration et
de la rédaction de ce mémoire.

Qu'il trouve ici l'expression de nos plus
sincères remerciements.

Au Docteur P.K. GUZDER

of Bombay (India) who helped and
guided our studies.

Could she find here our sincere admiration
and sympathy.

Au Docteur and Mrs ELLISON

Teacher at Miami University U.S.A.
with our greetings.

A Mr and Mrs J. KELLEY

Miami (U.S.A.)

our American family, who received
us and supported us with so much
comprehension.

With our deep gratitude.

A TOUS MES AMIS

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE GLYCOGENOSE

PAR

ABSENCE EN AMYLO 1-6 GLUCOSIDASE

I- INTRODUCTION ET DEFINITION

- La maladie dont nous allons parler aujourd'hui rentre dans le cadre plus vaste des polycories glycogéniques. Leur découverte remonte à la première observation clinique de VAN CREFELD en 1928, puis à l'étude anatomique qu'en avait faite VON GIERKE l'année suivante. D'importants progrès ont été réalisés dans leur connaissance etiopathogénique, grâce aux études enzymatiques faites à partir des biopsies.

- Le terme de glycogénose s'applique aux cas de surcharge primitive de l'organisme en glycogène. Il peut s'agir d'une surcharge qualitative et quantitative en glycogène, soit de la totalité des tissus, soit d'une partie de ceux-ci.

Dans la définition, le mot primitif exclut par conséquent les surcharges secondaires, type syndrome de MAURIAC, liées à un hypercorticisme réactionnel chez un enfant diabétique insuffisamment traité par l'insuline.

Ces affections sont dûes pour la plupart à un trouble enzymatique spécifique d'origine héréditaire.

- Au cours de cet exposé, nous allons étudier tout d'abord le glycogène sous son aspect structural, puis développer les différentes étapes de son métabolisme en précisant à chaque pas les enzymes intervenant dans la réaction. Nous décrirons ensuite les différentes façons d'explorer le glycogène tant par des épreuves statiques que dynamiques.

C'est grâce aux différents prélèvements anatomo-pathologiques que nous pourrons localiser les différentes variétés de glycogénose.

A côté des prélèvements classiques hépatiques et musculaires, d'autres biopsies se sont révélées utiles, plus récemment pour l'étude des glycogénoses.

Enfin, nous terminerons ce chapitre par une étude de la technique enzymatique avec ses résultats normaux et pathologiques.

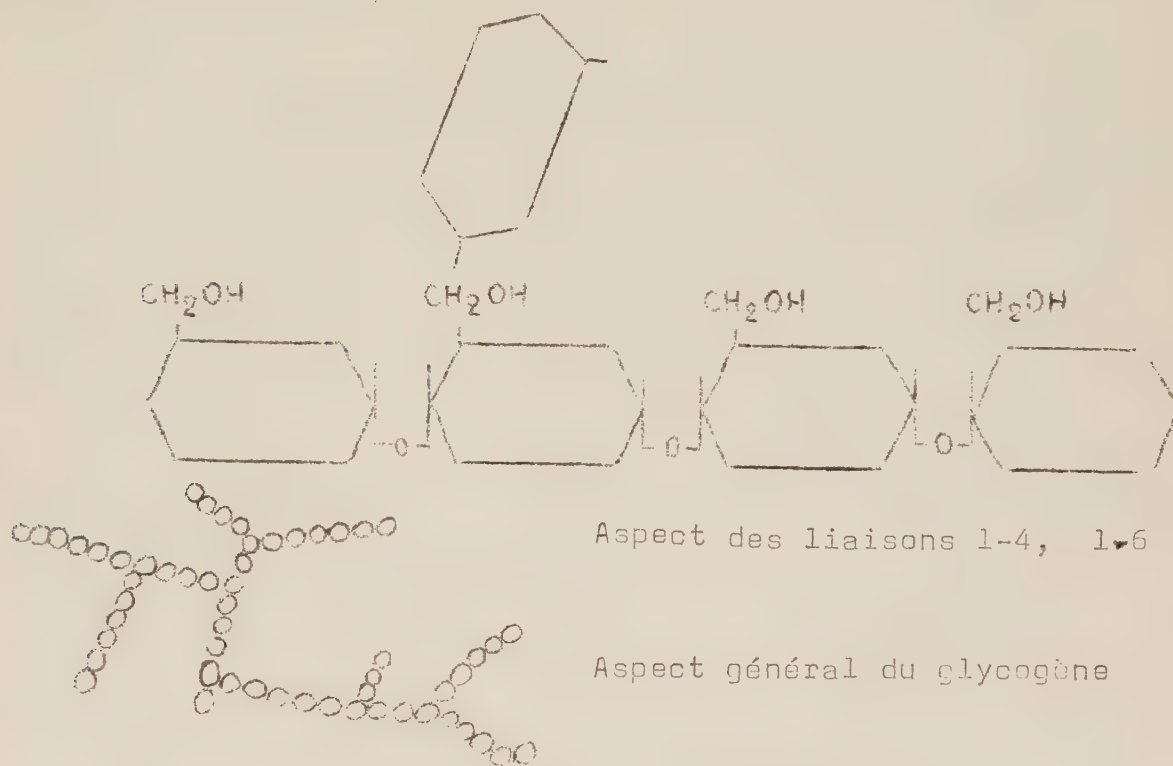
- A partir des troubles enzymatiques décrits, plusieurs formes cliniques de glycogénoses ont été individualisées.

Nous décrirons surtout ici la forme III qui représente le but de l'exposé en montrant le courant de pensée qui a conduit à individualiser cette forme.

- Enfin nous décrirons notre cas personnel étudié en 1969 avec les commentaires qui s'y attachent.

Rappel sur le glycogène et procédés d'étude

La découverte du glycogène et sa description ont été faites par Claude BERNARD en 1857. Celui-ci a mis en évidence le rôle de la fonction glycogénique du foie dans le maintien de la glycémie.



Le glycogène est un polysaccharide de poids moléculaire élevé, 1 à 100 millions, qui constitue la forme de réserve du sucre sanguin. On peut l'isoler à l'état de poudre blanchâtre, à pouvoir rotatoire dextrogyre, donnant une coloration rouge acajou avec l'iode.

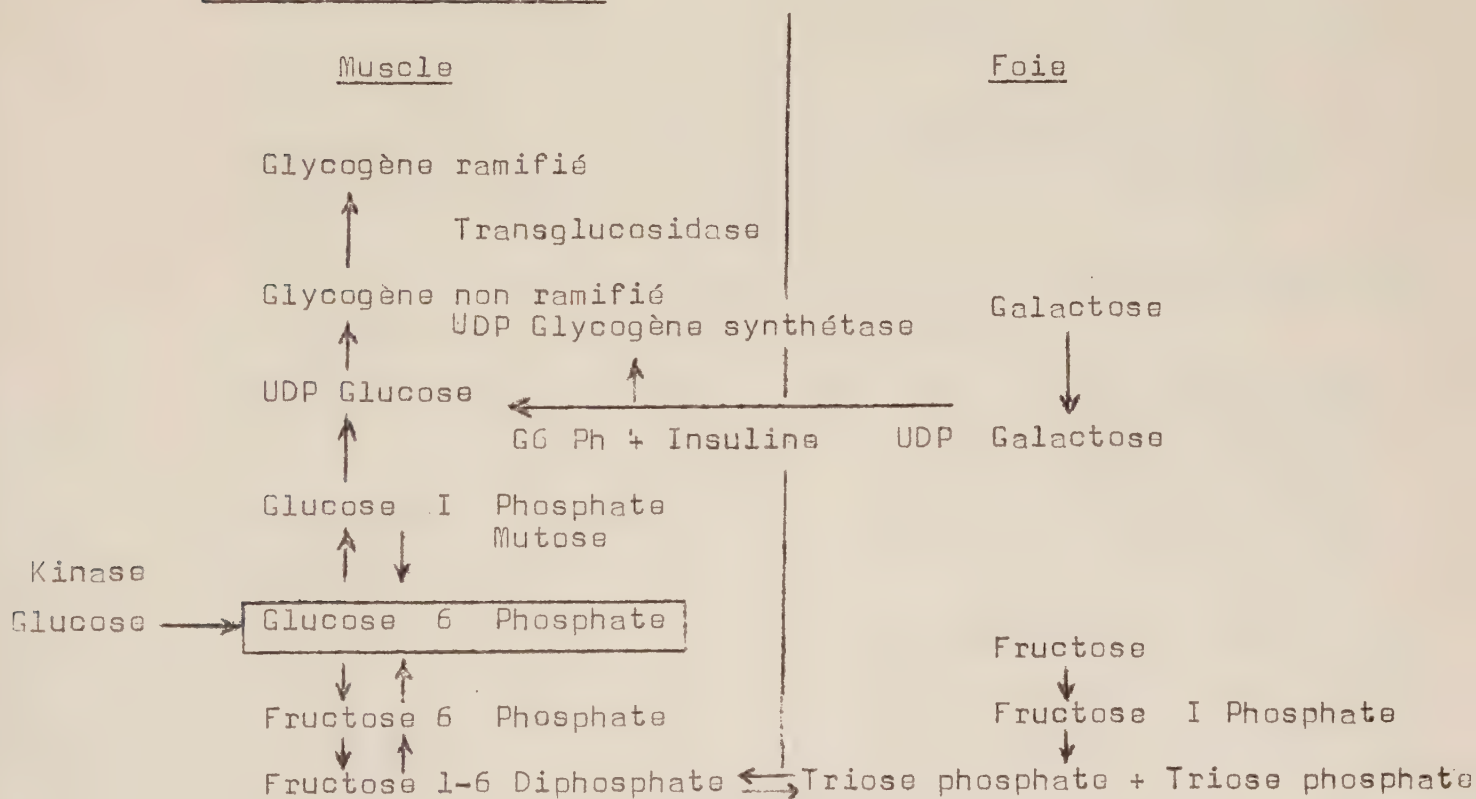
C'est un homopolyside (SCHAPIRA - Revue de Médecine Oct. 70) composé de chaînes de α glucopyranose liées en 1-4 bout à bout. Sur ces chaînes principales viennent se greffer des chaînes latérales par un embranchement 1-6. Le rapport $\frac{1-4}{1-6}$ est compris entre 12 et 18.

Le glycogène est présent dans toutes les cellules de l'organisme. Il est toutefois très abondant dans le foie où sa concentration est de 2,2 à 5 g/100 g de tissu, soit 100 g en tout dans le foie. Dans le muscle, sa concentration est de 0,1 à 1 g/100.

Etude du métabolisme du glycogène

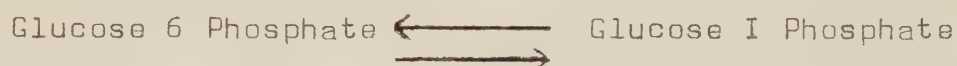
Nous étudierons successivement les deux étapes de son métabolisme, c'est à dire sa synthèse et sa dégradation.

Synthèse du glycogène



La synthèse est différente suivant qu'elle s'effectue dans le foie ou le muscle.

- Dans le muscle, une molécule de glucose franchit la membrane cellulaire, aidée en cela par l'insuline. Le glucose est transformé en glucose 6 phosphate par une hexokinase. Si l'apport en glucose excède les besoins, le glucose 6 Phosphate est alors converti en glucose I Phosphate, sous l'action d'une phosphoglucomutase réversible.

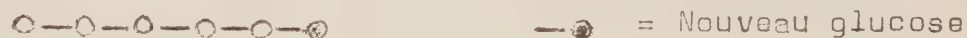


Le glucose I PHosphate est alors transporté sur une molécule d'Uridine triphosphate ou UTP suivant la réaction :

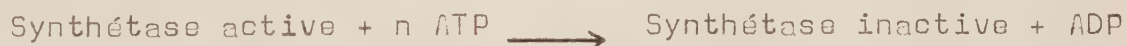


L'U D P Glucose se combine alors au glycogène grâce à une enzyme : la glycogène synthétase, elle-même activée par le glucose 6 Phosphate et l'insuline.

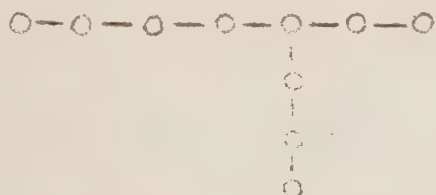
Au terme de cette réaction, un glucose supplémentaire a été accroché sur le glycogène en position 1-4



La synthétase présidant à cet accrochage est inactivée par phosphorylation :



Lorsqu'une dizaine d'unités de glucose sont attachées en 1-4, intervient alors une autre enzyme : l'amylo 1-4, 1-6 transglucosidase, qui amorce alors un embranchement 1-6

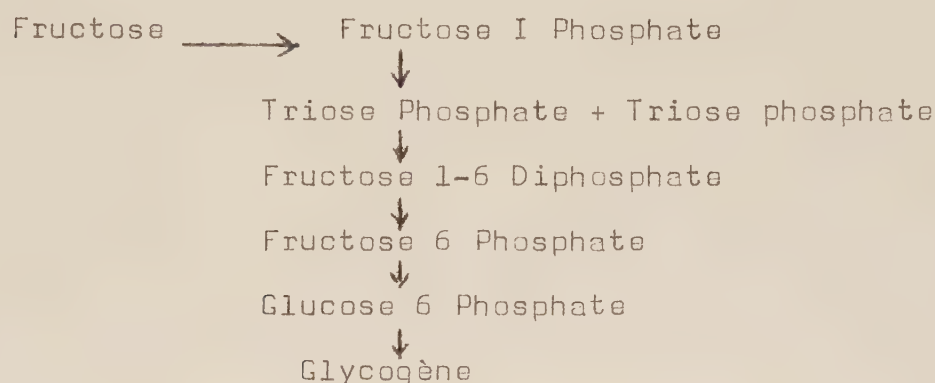


- Dans le foie, à côté de cette voie déjà décrite existent d'autres possibilités de formation du glycogène, à partir d'autres oses :

- Ainsi le galactose qui aboutit au glycogène par la voie :



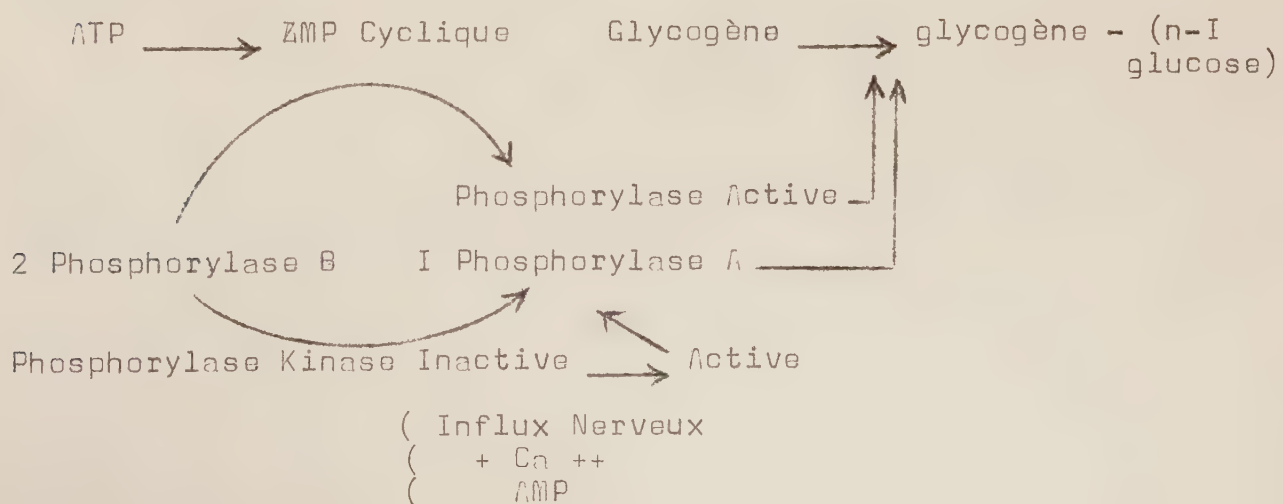
- Le Fructose est également transformé en glucose 6 Phosphate après avoir été scindé en deux trioses phosphate, suivant la voie.



Enfin des Acides Aminés, des Acides Organiques (Acide Lactique) le Glycérol, et des Acides Gras sont d'autres éléments.

Néoglycogenoformateurs -

Catabolisme du Glycogène (Adenyl Cyclase)



- Au niveau du Muscle, la dégradation s'effectue de la façon suivante :

Le glycogène fixe une molécule de phosphate inorganique :



La scission s'est effectuée sous l'influence d'une phosphorylase A active, elle-même provenant d'une phosphorylase B inactive.

L'injection d'adrénaline, ou l'influx nerveux lors d'une contraction musculaire, entraîne une activation de la phosphorylase. Celle-ci, pour devenir active et passer de la forme B à la forme A nécessite 4 ATP suivant la réaction :



L'enzyme intervenant est la phosphorylase kinase active, elle-même venant d'une forme inactive, sous l'influence d'Ions Calcium, Magnésium grâce à l'AMP cyclique formée à partir d'ATP et d'une adenylocyclase.

L'AMP cyclique agit également en rendant directement active la phosphorylase B inactive.

Donc en résumé :

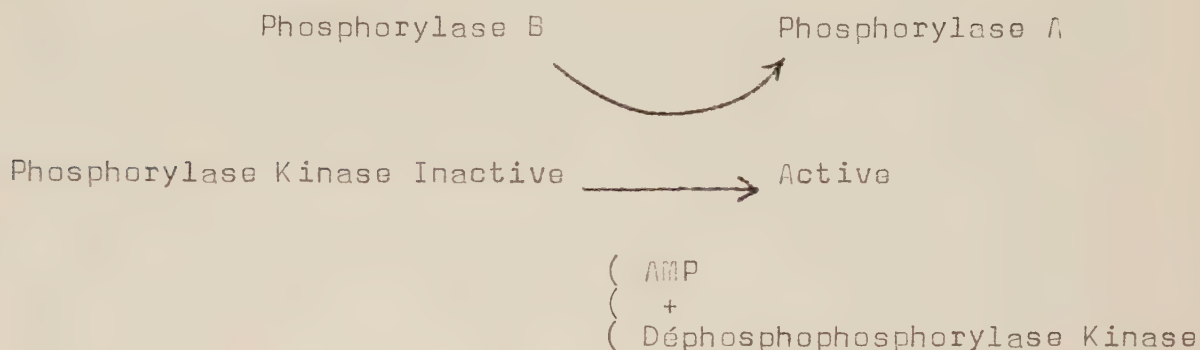
- Une phosphorylase inactive B peut devenir active par passage de la forme B en forme A.

- . soit grâce à la phosphorylase Kinase
- . soit par activation directe à partir de l'AMP.

- La structure de la phosphorylase A est faite d'un tétramère de poids moléculaire égal à 195.000 et renfermant quatre molécules de phosphate de pyridoxal.

- Enfin c'est sur l'adényl cyclase qu'agiraient les hormones controlant la synthèse hormonale

La Dégradation hépatique



La dégradation hépatique est semblable à la dégradation musculaire à quelques détails près :

- les deux formes inactives et actives ont le même poids moléculaire ;
- l'AMP cyclique agit comme sur le muscle en activant la phosphorylase kinase ;
- le glucagon n'est actif qu'au niveau du foie par stimulation de l'adenylycyclase favorisant la production d'AMP, mais reste sans effet au niveau du muscle.

Action de l'Amylo 1-6 glucosidase

Lorsque la dégradation des chaînes du glucogène se poursuit, l'action de la phosphorylase s'arrête à environ 4 Unités de glucose avant la ramification 1-6, soit lorsque 30 à 40 % du polysaccharide a été transformé en glucose 1 Phosphate.

Le glycogène à ce stade prend le nom de dextrine limite.

Pour se poursuivre, le métabolisme fait intervenir une enzyme particulière, l'amylo 1-6 glucosidase, qui retransforme

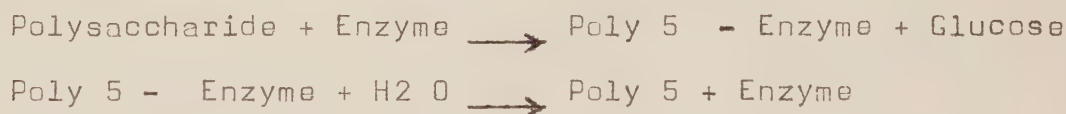
la dextrine limite en une nouvelle molécule plus dégradée, comportant quelques dizaines d'unités de glucose liées en I-4 sur les chaînes externes et aptes à être dégradées de nouveau par la phosphorylase.

Quoi qu'il en soit, l'action de l'amylo I-6 glucosidase serait précédée par l'action d'une enzyme encore non individualisée, la glucantransférase, selon la théorie de WALKER et WHELAN.

Le schéma décrit ici est emprunté à HERS.



La réaction se ferait en réalité en deux étapes :



L'Amylo I-6 glucosidase est présente dans presque tous les tissus, y compris les éléments figurés du sang, globules rouges et Leucocytes.

Autres Enzymes du catabolisme -

En dehors de cette dégradation phosphorolytique, il existe d'autres enzymes assurant un catabolisme hydrolytique du glycogène :

- Une α amylase, type amylase pancréatique, qui réalise l'hydrolyse d'un oligosaccharide type maltose et isomaltose ;
- Une γ amylase, qui détache du glucose libre dans le foie ;
- Enfin on a isolé des maltases acides et neutres dans les lysosomes du foie. Leur absence donne une glycogénose de type II.

La régulation du métabolisme du glycogène

Celle-ci fait intervenir :

- L'oxygène, qui joue un rôle de frein sur la phosphorylase. Ainsi, l'asphyxie entraîne une glycogénolyse accrue.
- L'adrénaline et le glucagon, qui entraînent une activation de l'AMP cyclique ;
- Une commande nerveuse, comme le prouve le fait que la piqure expérimentale du plancher du 4ème ventricule entraîne la libération d'adrénaline avec sa réponse hyperglycémique.
- Deux enzymes, mis en évidence en 1963 par SOLAS et SOLS contrôlant l'anabolisme du glycogène :

. L'hexokinase, qui catalyse la réaction :

Hexose _____ Hexose 6 Phosphate

. La glucokinase, qui transforme le glucose et inconstamment le mannose, en glucose 6 Phosphate.

La glucokinase disparaît du foie pendant le jeûne et le diabète, interdisant donc le métabolisme du glucose en glucose 6 Phosphate.

- Les glucocorticoïdes, enfin, et l'hormone de croissance, interviennent dans la synthèse du glycogène, comme le démontre la surcharge glycogénique observée au cours du syndrome de MAURIAC.

Biologie - Etude du glycogène

L'étude du glycogène peut se faire par des épreuves statiques et par des épreuves dynamiques. Nous rappellerons pour chaque épreuve les données techniques de leur réalisation pratique, ainsi que le résultat normal suivant l'âge considéré.

- Les résultats donnés comporteront la moyenne de l'écart type.

- Ces méthodes doivent être faites chez des sujets au repos depuis plusieurs heures ayant toujours sous la main du Dextrostix afin d'apprécier instantanément la glycémie et aussi quelques ampoules de glucagon de 1 mg et de sérum glucosé hypertonique à 30 ou 50 %.

a) La glycémie à jeun se pratique en principe après un jeûne nocturne de 12 à 15 heures.

On utilise la technique de NELSON-SOMOGYI, ou la méthode à la glucose oxydase.

Il faudrait du point de vue théorique séparer la concentration de glucose dans le sang et dans le liquide extracellulaire, cette dernière mesure ayant seule une valeur réelle.

la glycémie telle qu'elle est pratiquée ne donne qu'une valeur moyenne entre la concentration en glucose des hématies et du glucose plasmatique.

Pour des sujets d'âges variés avec un hématoците entre 38 et 50 %, les résultats trouvés furent les suivants :

- Glycémie sang total : $0,83 \text{ g/l} \pm 0,19$
- Glycémie plasmatique : $0,94 \text{ g/l} \pm 0,20$
- Glucose érythrocytaire : $0,69 \text{ g/l} \pm 0,16$

On voit donc bien sur ces chiffres la nette dissociation entre la glycémie plasmatique forte et la valeur plus faible du glucose érythrocytaire.

Par ailleurs, il faut noter également la différence qu'il y a entre la glycémie du plasma artériel et veineux car celui-ci dépend du métabolisme musculaire et varie d'un territoire à l'autre. La glycémie du sang veineux total est inférieure de $0,10 \text{ g/l}$ à $0,80 \text{ g/l}$ à celle du sang artériel total au cours des épreuves de surcharge.

- En pratique on considère que le sang capillaire peut être assimilé à du sang artériel, s'il s'agit d'un territoire hyperhémie : lobule de l'oreille ou extrémité du doigt.

- S'il existe un déficit circulatoire ou s'il faut se livrer à des manipulations pour obtenir quelques gouttes de sang, ces résultats risqueront d'être très différents de la valeur réelle du sang artériel.

Valeur normale de la glycémie : $1 \text{ g/l} \pm 0,20 \text{ g/l}$.

Ce sont ces chiffres, et d'autres établis dans des conditions identiques, à 9 heures du matin, 12 à 15 heures après un repas, qui permettront de définir une glycémie à jeun comme normale.

La glycémie veineuse donne des résultats légèrement inférieurs (0,10 à 0,20 g/l).

b) Le cycle glycémique :

Sa réalisation consiste à pratiquer des prélèvements de sang à différents moments de la journée, l'idéal étant d'avoir un enregistrement continu grâce à un auto-analyseur. En réalité, on se contente de faire des prélèvements à 9 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h.

Chez le sujet normal, les glycémies oscillent légèrement entre les limites des écarts types vus précédemment.

c) L'hyperglycémie provoquée par voie buccale.

Elle s'effectue en donnant 30 g de glucose par m² de surface corporelle. Le glucose absorbé est à la concentration de 20 %. Le sujet doit être au repos en position demi assise, et avoir reçu dans les jours précédents une alimentation en hydrates de carbone représentant environ 60 % de l'apport calorique total. La période de jeun est de 12 à 15 heures chez l'adulte, 8 heures chez le nourrisson.

d) L'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse

Chez un sujet à jeun depuis 12 à 15 heures et ayant reçu une alimentation riche en hydrates de carbone comme précédemment, on pratique une injection intra-veineuse de 0,33 g de glucose par Kg de poids, dans du sérum glucosé à 30 ou 50 o/oo. Cette injection est poussée rapidement en moins de trois minutes. Les prélèvements de sang sont faits toutes les 10 minutes pendant 40 à 80 minutes.

Chaque point de la courbe est noté sur un papier semi logarithmique.

Le résultat s'exprime sous la forme d'un coefficient qui grâce aux conversions en logarithmes Népériens permet théoriquement d'exprimer le pourcentage de glucose présent dans le liquide extra-cellulaire qui disparaît par minute.

Le calcul de ce coefficient A est donné en divisant 0,693 par la demi-vie, c'est-à-dire le temps au bout duquel on observe une réduction de moitié de la glycémie théorique au temps 0

Chez l'enfant, $K = 1,80 \text{ à } 3,50 \text{ ou } 2,9 \pm 0,15$

Chez l'adulte, $K = 1,1 \text{ à } 2,5 \text{ ou } 1,75 \pm 0,35$

f) L'épreuve au glucagon

Se fait soit sur un sujet à jeûn depuis la veille au soir, soit sur un sujet ayant subi un jeûn plus limité de 4, voire 2 heures. On injecte par voie intra-veineuse 1 Mg par m² de surface corporelle de glucagon. Les glycémies sont dosées aux temps 0 - 10 - 20 - 30 - 45 - 60 - 75 - 90 minutes.

Normalement, on observe une élévation de la glycémie de 0,50 à 0,75 g par litre vers la 5ème à la 20ème minute, puis une chute progressive identique à ce que l'on observe après

l'injection intra-veineuse de glucose. Le retour à la normale s'effectue vers la 45ème minute, suivi d'un certain degré d'hypoglycémie secondaire. Deux temps doivent être analysés : la flèche et le retour à la normale.

Si tous les systèmes enzymatiques sont intacts, l'étude de la flèche permet de mesurer la réserve glycogénique.

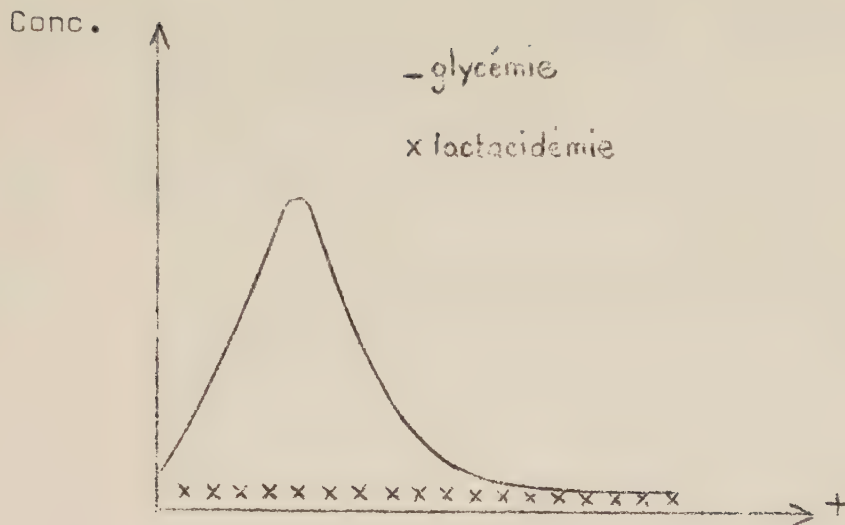
g) Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique

Chez un sujet dans les mêmes conditions que précédemment, on injecte l'adrénaline à la dose de 3 /Kg en utilisant une solution à 1/000. La glycémie est mesurée aux temps 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120. Normalement, la glycémie s'élève de 0,30 à 0,50 g/l vers la 20^e ou 30^e minute et revient à la normale au bout d'une heure environ. L'adrénaline stimule l'ensemble des phosphorylases cellulaires, musculaires.

Le glucagon a une action exclusivement hépatique.

h) Epreuve au galactose intra-veineux ou Epreuve de SCHWARTZ.

Consiste à injecter par voie intra-veineuse, chez un sujet à jeûn, 1 g de galactose à 30 ou 50 % par Kg de poids, en moins de 5 minutes. Les dosages sont effectués aux temps 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90 tant pour le glucose que le galactose. Par ailleurs, il faut pratiquer un dosage de la lactacidémie.



Chez le sujet normal on observe une chute rapide du galactose, et une élévation notable de la glycémie de 0,40 à 0,80 g/l. La lactacidémie ne subit pas de variations notables.

La chute rapide du galactose peut être exprimée d'ailleurs en coefficient calculé selon les mêmes principes que lors de l'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse.

Le coefficient de disparition du galactose est grossièrement le suivant :

3 pour le nouveau-né de moins de 3 jours.

3,18 pour le nouveau-né de plus de 3 jours.

3,95 pour l'adulte jeune.

L'épreuve de galactosémie par voie buccale peut également être utilisée. ON donne au sujet 30 g/m² de galactose comme pour le glucose. On prélèvera le sang aux temps de 0, 30, 60, 120, 180, 240 et fera un dosage simultané de glucose et galactose dans le sang.

On recueillera les urines de 0 à 2 heures. 2 à 4 heures et de 4 à 24 heures en dosant le galactose.

Normalement, la concentration de galactose atteint de 0,10 à 0,50 g/l au bout d'une heure, et revient à 9 en moins de 2 heures.

Dans les urines, on retrouve toujours du galactose dans le 1er échantillon, quelques traces dans le second et rien dans les autres.

Au total, on retrouvera dans les urines moins de 1/15e de la quantité de galactose ingéré.

Etudes biochimiques et Anatomo Pathologique du Glycogène

A côté de ces explorations fonctionnelles, il est possible de pratiquer des biopsies au niveau de différents tissus.

A côté de biopsies classiques, type biopsie hépatique et musculaire il est maintenant possible de faire un prélèvement au niveau de l'intestin, donnant un résultat superposable.

Ces prélèvements permettent de réaliser une étude qualitative et quantitative du glycogène, de faire des colorations histochimiques spécifiques à mettre en évidence celui-ci, et enfin permettent leur observation en microscopie ordinaire et électronique.

Technique d'étude du glycogène

1) Détermination de la concentration en glycogène

Etant donné que la concentration en glycogène dans les tissus est élevée, il est possible de la mesurer directement, sans précipitation alcoolique. Pour cela on utilise la méthode suivante :

0,05 ml d'un extrait à 0,1 % de foie, ou
0,2 ml d'un extrait à 0,1 % de muscle sont mélangés avec
0,2 ml d'une solution de potasse à 20 % et chauffés à
100° pendant 30 minutes (Méthode de SIFTER 1950).

HERS en 1964 proposa de modifier la méthode, de telle sorte que l'eau et le réactif soient ramenés à un volume total de 6 ml.

- Dans le foie, les taux sont assez variables. Après un jeûne d'une nuit, on obtient des valeurs de $2,2 \pm 1,4$ % selon SOKAL et GERSZI en 1959 et $5 \pm 0,8$ % selon BERGSTROM et collaborateurs. Après une surcharge glucidique, des valeurs de + 10 % peuvent être vues. Disons en résumé que la valeur normale varie de 2,2 à 5 g/100 g.

- Dans le muscle squelettique : les taux normaux sont inférieurs à 2 % selon OCKERMAN et BERLIN (1964) et compris entre 0,1 et 1 % pour FIELD (1960).

- Dans le muscle cardiaque, les concentrations sont inférieures à 0,2 %.

- Dans le rein, les taux sont inférieurs à 1 %.

- Dans la muqueuse jéjunale, les taux sont compris entre 0,30 et 35 %.

- Dans le sang total, on trouve 6,8 mg/% par ml dont 45 % dans les granulocytes et 40 % dans les plaquettes.

- Dans la peau enfin, ce chiffre est de l'ordre de 0,08 %.

2) Détermination de la structure du glycogène

Grâce à nos différents prélèvements, il est également possible de réaliser une étude qualitative du glycogène in vitro.

a- Isolement : les tissus sont dissous par chauffage à 100° pendant 3 heures dans deux volumes de potasse à 30 %, et le glycogène est isolé par trois précipitations successives dans de l'alcool à 55 %.

b- Combinaison avec l'iode : le spectre de l'absorption du glycogène en présence d'Iode est mesuré selon ILLINGWORTH et CORI (1952). Cette détermination est nécessaire afin de détecter les cas d'amylopectinose.

c- Dégradation par la phosphorylase : HERS utilise une méthode spectrophotométrique dans laquelle la formation de glucose 1 phosphate est couplée avec la réduction de TPN catalysée par une phosphoglucomutase purifiée, et par une glucose 6 phosphate deshydrogénase.

Le mélange d'incubation contient 50 microgrammes de glycogène, 50 micromoles de phosphates à Ph 7,4, 30 micromoles de cystéine neutre 5 micromoles de sulfate de magnésium, 0,6 micromoles de TPN, 100 microgrammes de phosphorylase recristallisée cette fois - (CORI 1955) - et 50 microgrammes de phosphoglucomutase purifiée selon JAJJAR (1948) - dans un volume total de 1,5 ml. La densité optique à 340 millimicrons est lue au spectrophotomètre et 0,01 ml (0,1 Unité) d'une solution de glucose 6 phosphate deshydrogénase est ajoutée. La densité optique est suivie au photomètre jusqu'à ce que la modification soit complète.

Une modification de la densité optique de 1 correspond à 0,241 millimales de glucose 1 Phosphate formé dans 1,5 ml.

Une réaction semblable est pratiquée en présence de 40 microgrammes d'amylo 1-6 glucosidase purifié selon les CORI (1955). La quantité de glucose 1 Phosphate formée en l'absence d'amylo 1-6 glucosidase est normalement égale à 40 % de la quantité trouvée en présence d'amylo 1-6 glucosidase.

FORBES en 1953, étudiant le cas d'une fillette de 11 ans et demie ayant une surcharge glycogénique trouve un pourcentage de dégradation allant de 30 à 44 %.

Il est également possible de mettre en évidence le glycogène en microscopie ordinaire par des techniques spéciales de coloration : PAS - Méthode de Mac MANUS, ou bien après coloration par le bleu de toluidine.

Etude Enzymologique

A partir de ces prélèvements biopsiques, il est également possible d'effectuer une étude enzymatique portant :

- sur le foie ;
- sur le muscle
- sur la muqueuse intestinale
- les leucocytes
- sur les fibroblastes cultivés à partir de la peau, comme l'ont montré récemment les études de JUSTICE en 1969
- sur des cellules cultivées à partir de l'amnios.

Les études enzymatiques nécessitent des précautions très grandes, faute de quoi les résultats seront faussés. Il est fréquent en effet de devoir envoyer un prélèvement à un laboratoire enzymologique se trouvant parfois fort loin, ce qui implique un risque d'erreur non négligeable par une mauvaise conservation.

Certaines enzymes sont extrêmement labiles, surtout la glucose 6 phosphatase et le phosphorylase, alors que l'amylo I-6 glucosidase est beaucoup plus résistante.

Technique Biochimique

Grâce à des micro-méthodes, il est maintenant possible d'obtenir le maximum d'informations à partir d'une très petite quantité de tissu de l'ordre de 10 mg, c'est-à-dire la quantité que l'on peut obtenir avec une aiguille à biopsie. Les techniques données ici sont celles qui sont en général utilisées par HERS au laboratoire de Louvain et utilisées dans la plupart des laboratoires pratiquant ces dosages.

I/ Collection de l'échantillon musculaire et hépatique

- Les biopsies du foie sont faites avec l'aiguille Menghini. Les échantillons de tissus doivent être immédiatement placés dans des petits récipients qui n'ont pas besoin d'être stériles mais doivent être chimiquement purs et rester soigneusement fermés. Les biopsies hépatiques doivent être dans la mesure du possible séparées des traces de sang et ne pas rentrer au contact de produits chimiques, même avec du chlorure de sodium isotonique.

- La biopsie musculaire faite par l'aiguille de VIM - SILVERMAN intéresse un fragment prélevé à partir des muscles abdominaux. Il faut remarquer toutefois qu'une intervention chirurgicale, si minime soit-elle, chez un enfant atteint de glycogénose, peut conduire à une acidose sévère. Il faut donc que la réanimation soit bien faite. Les tissus sont alors congelés aussitôt que possible et peuvent rester ainsi pendant des mois. La dessiccation ne survient pas si le récipient est hermétiquement clos. L'échantillon doit être conservé à -20° au cours du transfert de l'hôpital au laboratoire. Ceci peut être réalisé avec du carbo-glace sans solvant organique. Les échantillons de tissu sont pesés dans une balance de précision, coupés en petits morceaux avec des ciseaux et homogénéisés dans un petit mortier

avec 9 à 99 fois leurs poids d'eau redistillée et glacée. Les extraits peuvent être alors gardés dans la glace pilée pendant plusieurs heures ou recongelés.

La congélation et le broyage ont provoqué inéluctablement la perte de certaines activités enzymatiques, spécialement si les échantillons sont dilués.

II/ La détermination enzymatique

Le dosage de l'amylo I-6 glucosidase est réalisé dorénavant suivant la technique proposée par HERS en 1959 (30) en mesurant le taux d'incorporation du C14 dans la molécule de glycogène et en mesurant la radioactivité soit avec un compteur GEIGER MULLER, et dans ce cas 1,5 microcurie de glucose C I4 doit être utilisé pour le mélange d'incubation, soit avec un compteur à scintillation liquide, et dans ce cas 0,3 microcurie de glucose C I4 est alors utilisé comme substrat.

Le mélange qui doit être compté contient 10 % de naphthalone, 1 % de 2,5 diphenyloxazole, 0,025 % de 2,2 P phenylenebis (5 phenyl-oxazole) et 20 % d'alcool dissous dans du dioxon.

Le fait que le glycogène précipite dans ce mélange ne s'oppose pas à la détermination précise de la radio-activité, à la condition qu'une période de 30 minutes ne soit pas dépassée pour que la sédimentation spontanée intervienne.

L'unité d'activité est définie comme la quantité d'enzymes incorporant 0,1 % du compte ajouté comme glucose en 1 heure. Les valeurs normales sont de l'ordre de :

- 150 unités par gramme de foie ;
- 100 unités par gramme de muscle.

III/ Classification des glycosénoses

C'est grâce à ces études précises qu'ont été individualisées différents troubles enzymatiques et à partir de ces troubles, les différents groupes cliniques de glycosénoses. Nous ferons donc un rappel sur ces formes de glycosénoses pour en arriver à la forme III qui nous intéresse plus particulièrement.

La glycosénose de type I a été souvent désignée à tort sous le nom de maladie de VON GIERKE ou de glycosénose hépatorenale de VON GIERKE et VAN CREFELD. Elle est liée à une absence de glucose 6 Phosphatase dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale. Cette forme de glycosénose est une des plus fréquentes rencontrées en clinique.

Le début des troubles peut se faire dès la période néo-natale, provoqué par l'hypoglycémie. Il s'agit essentiellement de troubles neurologiques avec convulsions, et détresse respiratoire.

Le type II ou glycosénose généralisée comporte deux formes :

- La maladie de POMPE ou glycosénose cardiaque
- une forme neuro-musculaire ou maladie de GUNTHER.

Le déficit porte sur une maltase acide lysosomique absente dans la plupart des organes, y compris les leucocytes.

Le type III. C'est celui qui sera repris dans cet exposé, parfois appelé maladie de FORBES ou limite dextrinose. Nous ne nous attarderons pas dans sa description ici.

Le type IV ou Maladie d'ANDERSEN ou amylopectinose, due à un manque d'enzyme branchante dans le foie, donnant un tableau clinique de cirrhose.

Le type V ou maladie de MAC ARDLE, dans laquelle la phosphorylase musculaire est absente.

Le type VI ou maladie de HERS qui comporte en principe une diminution du taux de la phosphorylase hépatique et leucocytaire, mais dans lequel actuellement on a tendance avec HERS à regrouper toutes les formes de glycogénoses mal définies.

La glycogénose de type III

C'est une maladie dûe à l'absence d'amylo 1-6 glucosidase. Elle est encore appelée maladie de FORBES ou limite dextrinose. Cette forme de glycogénose se trouve être, sinon la plus fréquente, du moins, l'une des plus fréquentes.

La première observation de glycogénose remonte à 1922. (PARNAS et WAGNER). Il s'agissait d'un enfant ayant une hépatomégalie avec hypoglycémie et acétonurie. Quelques années plus tard, une description clinique et biologique est faite par VAN-CREFFELD en 1928 et VON GIERKE en fit une étude anatomique en 1929, constatant une accumulation de glycogène dans les tissus.

Voici résumée ici le 1er cas de VAN-CREFFELD :

"Le 20 Juillet 1928, le Professeur I. SNAPPER et le Docteur S. VAN-CREFFELD rapportaient devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas d'hypoglycémie avec acétonurie chez un enfant. Les auteurs rapportaient en effet un cas particulier d'hypoglycémie spontanée très sévère avec acidose, qui se distingue de la plupart des formes d'hypoglycémie rapportées jusqu'ici.

Il s'agissait d'un garçon de 7 ans, né spontanément et à terme. Après sa naissance, sa mère s'aperçut que le petit enfant augmentait trop vite de poids, le ventre se développait anormalement comme aussi le tissu graisseux sous-cutané.

A l'âge de 8 mois, il fut reçu à la clinique de pédiatrie. Le pédiatre, le Professeur BRUIN, sentit dans le ventre une grande tumeur, mais ne put affirmer s'il s'agissait d'un gros

foie ou d'une tumeur à côté du foie. La cuti-réaction de VON BIRKEN était négative, ainsi que la réaction de BORDET WASSERMANN. Une laparatomie fut faite et l'on ne trouva qu'un foie très volumineux et lisse, réalisant l'aspect d'un foie en dégénérescence graisseuse. On ne fit pas de biopsie hépatique. Dans les premières années de sa vie, ce petit garçon fut reçu à l'hôpital à plusieurs reprises, sans que sa maladie put être éclaircie. Il est important de souligner certains symptômes constatés chez ce malade dans les premières années, c'est-à-dire des excès de vomissements débutant sans cause connue et durant quelques jours.

Aujourd'hui, et nous citons toujours SNAPPER et VAN GREFELD, le petit malade donne l'impression d'être atteint de troubles endocriniens sévères. Il est un peu trop petit pour son âge, 1m15, tandis que son poids est trop élevé : 27 Kg. Il a un faciès en forme de lune. Le tissu graisseux sous-cutané est fort développé, le ventre est très proéminent. A l'examen du thorax rien d'anormal. Dans le ventre, on peut palper le foie volumineux. Il n'y a pas de tumeur de la rate, pas d'ascite. Dans les urines, on trouve très souvent de l'acétone le matin à jeun. Il était à priori vraisemblable qu'un foie de telle dimension ne pouvait pas fonctionner normalement.

Ayant souvenir de la description d'un cas de tumeur du foie chez un enfant de type analogue (PARNAS & WAGNER) décrit en 1922, nous avons pensé à la possibilité d'un trouble sévère du métabolisme des hydrates de carbone. Le fait que le matin à jeun, l'urine renferme presque toujours une assez grande quantité d'acétone nous donnait déjà un renseignement dans ce sens. De plus, le résultat de la recherche de la glycémie a montré que réellement un tel trouble existait dans notre cas. A plusieurs reprises, nous avons déterminé le taux de la glycémie quand l'enfant était à jeun. Cet examen de sang a toujours montré chez notre malade une hypoglycémie très marquée allant de 0,03 à 0,46 %.

L'enfant dont le développement mental est normal ne présente pas de symptôme morbide et n'éprouve aucune sensation anormale, malgré cette grande hypoglycémie. Il était plus acceptable de penser ici tout d'abord à une hypoglycémie d'origine hépatique. Une telle hypoglycémie nous est connue par les célèbres expériences de MANN et MAGATH, sous l'influence de l'extirpation du foie.

Chez ce même malade, les épreuves avec glucose, fructose et galactose ne montrèrent pas d'apparition de sucre dans les urines, contrairement au cas assez analogue de PARNAS et WAGNER, où l'injection de sucre causait au contraire une forte glycosurie.

Des études biologiques montrent qu'une heure après l'injection de fructose, 50 g, la concentration de fructose dans le sang capillaire était de 0,018 %. Après ingestion de glucose, on trouvait une glycémie à 0,43 g/l à 9 h.

Après ingestion de 30 g de glucose à 9 h, on trouvait :

- une glycémie à 0,69 g/l , 30 minutes plus tard ;
1,02 g/l à 10 h. une heure plus tard ;
0,68 g/l à 10 h.30
0,98 g/l à 11 h.
0,92 g/l à 11 h.30

Les auteurs insistent sur cet aspect dit biphasique de la courbe retrouvé d'ailleurs à plusieurs reprises lors d'épreuves identiques.

L'injection de 1/2 mg d'adrénaline, pratiquée chez ce malade n'a provoquée à plusieurs reprises qu'une très faible élévation du sucre sanguin, ce qui fait conclure à SNAPPER et VAN-CREFELD qu'il existait un glycogène non mobilisable dans le foie et peut être dans le muscle.

L'étude du métabolisme basal de ce sujet montrait des chiffres constamment élevés. L'injection d'adrénaline accentuait cette élévation du métabolisme basal.

Dans le même temps on constatait une excrétion très augmentée d'acétone et d'acide β hydroxybutyrique. Les auteurs ont remarqué que chaque fois que ce malade recevait une injection d'adrénaline, il avait un accès de vomissements quelques heures après l'injection, au moment où l'excrétion des corps cétoniques étaient à peu près au maximum. Il leur semble donc justifié de conclure que l'injection d'adrénaline augmente chez le malade les oxydations seulement par une combustion exagérée des corps gras, probablement parce qu'il ne peut répondre à une telle injection comme un individu normal, c'est à dire par une mobilisation de glycogène. Il faut également remarquer que ce dernier résultat est en accord avec l'effet d'adrénaline dans l'acidose expérimentale des animaux phloridzines récemment décrit par ANDERSON.

Au cours de cette communication, il est également discuté le problème de savoir si ce petit malade était capable de former du glycogène, mais un glycogène qui serait difficile à mobiliser. Ils trouvent des arguments en faveur de cette formation dans les variations du coefficient respiratoire. Ils discutent d'autre part la possibilité, ou non, d'expliquer l'hypoglycémie par un excès d'insuline. L'injection à 10 unités causant chez lui, au bout d'une heure des symptômes graves hypoglycémiques, cette sensibilité à l'insuline leur semble pouvoir faire exclure totalement cette origine d'hyperinsulinisme que les dosages récents sont venus confirmer.

Par ailleurs, ce malade était capable de transformer l'acide lactique en glucose, ce que montrait l'élévation de la glycémie après surcharge en acide lactique".

Dès 1929, après avoir étudié la structure du glycogène, on avait pensé que son accumulation pouvait provenir d'un trouble de son métabolisme.

Ce n'est qu'en 1959 que CORI et HERS étudient les différentes étapes du métabolisme du glycogène, ainsi que les enzymes y intervenant. Ils proposèrent alors une classification des différentes formes cliniques de glycogénoses, tenant compte des anomalies enzymatiques trouvées.

la découverte de la glycogénose de type III, la mise en évidence de son individualité grâce à la connaissance de l'anomalie enzymatique en cause remonte à une vingtaine d'années.

En 1952, ILLINGWORTH et CORI ont étudié les chaînes du glycogène musculaire chez des enfants normaux et chez d'autres enfants atteints de polycorie. Les chaînes externes d'un enfant malade étaient beaucoup plus courtes que chez les autres.

En 1953, FORBES étudie un fragment de biopsie hépatique d'une fillette ayant une surcharge glycogénique et fait agir la phosphorylase in-vitro. Il constate que le taux de dégradation hépatique n'est que de 12 % au lieu de 30 % chez un sujet normal et en arrive ainsi à la conclusion qu'un manque d'enzyme débranchante semble probable.

En 1956, ILLINGWORTH et CORI réalisent pour la première fois le dosage de l'enzyme débranchante. Enfin plus récemment deux sous groupes de glycogénoses de type III ont été décrits :

- Le type III A dans lequel l'enzyme débranchante est absente totalement dans le foie et le muscle. Cette forme est relativement fréquente, 17 cas sur 60 selon HERS, soit environ 28 %.

- Le type III B dans lequel l'amylo I-6 glucosidase est absente du foie, mais présente en quantité normale dans les muscles.

IV/ Ce rappel ayant été fait, nous décrirons maintenant notre observation personnelle.

"L'enfant Franck D.C.... est né le 8 Avril 1969. C'est le deuxième enfant de la famille. Ces parents semblaient indemnes de toute maladie, malheureusement il ne nous a pas été possible de reconstituer l'arbre généalogique de la famille car nous nous sommes heurtés à des difficultés de langage et les parents ont changé d'adresse ultérieurement.

La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Le poids de naissance est de 3,100 g. Le cri a été immédiat.

Franck a déjà été hospitalisé une fois à l'âge de deux mois pour une diarrhée aigue avec pyocyanique à la copro-culture. Il pesait 4,600 g. (au lieu de 5 Kg,400 à cet âge) et mesurait 54 cm. Aucune anomalie notable n'a été constatée lors de cette hospitalisation, en particulier pas d'hépatomégalie. Le père de cet enfant fut hospitalisé en Juillet 1969 dans le service de pneumophtisiologie pour une tuberculose.

Franck n'ayant eu aucune vaccination subit le B.C.G. le 18 Août 1969 après contrôle des réactions tuberculiniques à deux reprises.

La deuxième hospitalisation de Franck a lieu à l'âge de 5 mois. L'enfant est adressé pour :

- Anorexie s'exagérant depuis une semaine
- Troubles digestifs (selles molles)
- Etat général médiocre.

L'examen clinique de l'enfant met en évidence :

- Un enfant grognon ;
- Présentant des épisodes d'agitation.
- Une transpiration pendant l'examen.
- La température est normale.

Parmi les signes physiques on note :

- Le poids qui est de 5,400 g à cinq mois, soit une prise de poids de 200 g. en un mois.
- L'enfant est pâle et non icterique.
- Appareil cardio-vasculaire : on ne trouve aucun signe à l'auscultation en particulier pas de souffle ni de bruits surajoutés.
- Appareil pulmonaire : il n'existe pas de foyer décelable. Le murmure vésiculaire est bien perçu. Par ailleurs, il n'existe pas de râles ni de souffle.
- L'abdomen est volumineux.
- Le foie est augmenté de volume et déborde de 4 travers de doigts le rebord costal. Il est ferme, lisse, paraissant indolore. Il n'existe pas de splénomégalie.
- Les aires ganglionnaires sont libres. Il n'existe pas d'adénopathies jugulo-carotidiennes, axillaires, épitrochléennes et crurales.
- Enfin l'examen ORL ne montre aucune anomalie.

En conclusion : les seuls signes positifs chez cet enfant de cinq mois sont :

- une insuffisance pondérale, une pâleur ;
- un abdomen volumineux avec une hépatomégalie importante.

Les examens complémentaires montrent à l'entrée :

- Dans les urines : pas de sucre
pas d'acétone
pas d'albumine
Examen cyto bactériologique normal.
- Dans les selles : La coproculture est négative.
- Dans le sang : Hémoglobine 15,4 g VG = 1,1
: GR = 4,8 millions
: GB = 15.900 dont 21,5 % Neutro
1 % Eosino
71,5 % Lympho
6 % Mono.
- Plaquettes : 300.000

Bilan hépatique	:	Prothrombine	57 %	
		Transaminases	SGOT 185	N < 100 U
			SGPT 225	N < 100 U
		LDH	286 mU/ml	N < 200 U
		Floculation :	Mac Lagan	17 U
			Hanger	0
			Cetavlon	79 U
		Protides	64 g/l	

Au total, le diagnostic d'hépatite anictérique est envisagé, malgré la discordance entre le gros foie et la biologie.

Evolution :

1) Dix jours après le début de l'hospitalisation, l'état de l'enfant est nettement moins satisfaisant :

- les selles restent molles et abondantes ;
- le poids est de 5,200 g soit une perte de 200 g.
- l'abdomen est toujours aussi volumineux, le foie augmenté de volume, et on note une circulation collatérale discrète qui n'avait pas été remarquée auparavant ;
- La rate n'est pas perçue.

Parmi les examens complémentaires demandés :

- le test de la sueur, dans l'hypothèse d'une mucoviscidose, donne 30 m /litre de chlorures, ce qui infirme le diagnostic.

Le traitement suivi est alors une association de cortancyl 10 mg sous couvert de propiocrine.

Les jours suivants :

- l'appétit semble meilleur ;
- la courbe de poids devient ascendante ;
- les selles se normalisent, surtout après adjonction de carbonate de chaux + carbonate de bismuth.

2) Trois semaines plus tard, le 6 Octobre, l'état est inchangé. L'enfant tousse un peu mais il y a une épidémie de grippe dans le service. Un nouveau bilan est pratiqué, montrant

- Transaminases SGOT 115 N 100 U
 SGPT 159 N 100 U
- Phosphatases alcalines 13,7 U Karaway
- Le taux de prothrombine est à 100 %
- Le cholestérol total est à 1,67 g/l. Le cholestérol estérifié n'est pas dosé car le prélèvement est insuffisant.
- Les protides sont à 66 g/l
- L'urée enfin est à 0,38 g/l
- La glycémie basse à 0,52 g/l.

3) Conclusions :

L'hypothèse d'une glycogénose est alors soulevée devant la persistance de ce foie volumineux avec des tests peu perturbés, la pâleur fréquemment notée avec transpiration.

Une ponction biopsique du foie est pratiquée le 14 Octobre.

L'étude histologique du prélèvement montre (compte rendu de l'anatomopathologiste) :

"Un fragment de parenchyme hépatique dont les affinités tinctoriales frappent, dès le faible grossissement sur les coupes colorées par la méthode standard. En analysant de plus près la structure du tissu, on constate qu'il est représenté par un véritable pavage d'hépatocytes hypertrophiques, dont les limites cellulaires soulignées, collent étroitement avec celles des cellules voisines. Les trajets des sinusoides sont pratiquement invisibles, et les cellules de KUPFER absentes. Chaque hépatocyte est centré par un noyau arrondi, de petite taille, sans signe de régression. Le cytoplasme est presque entièrement dépourvu de corps de BERG. Il est représenté par un très fin treillis à peine teinté, dispersé dans des plages incolores

Cette structure évoque, avant même d'en avoir la confirmation histochimique, une "polycorie" glycogénique.

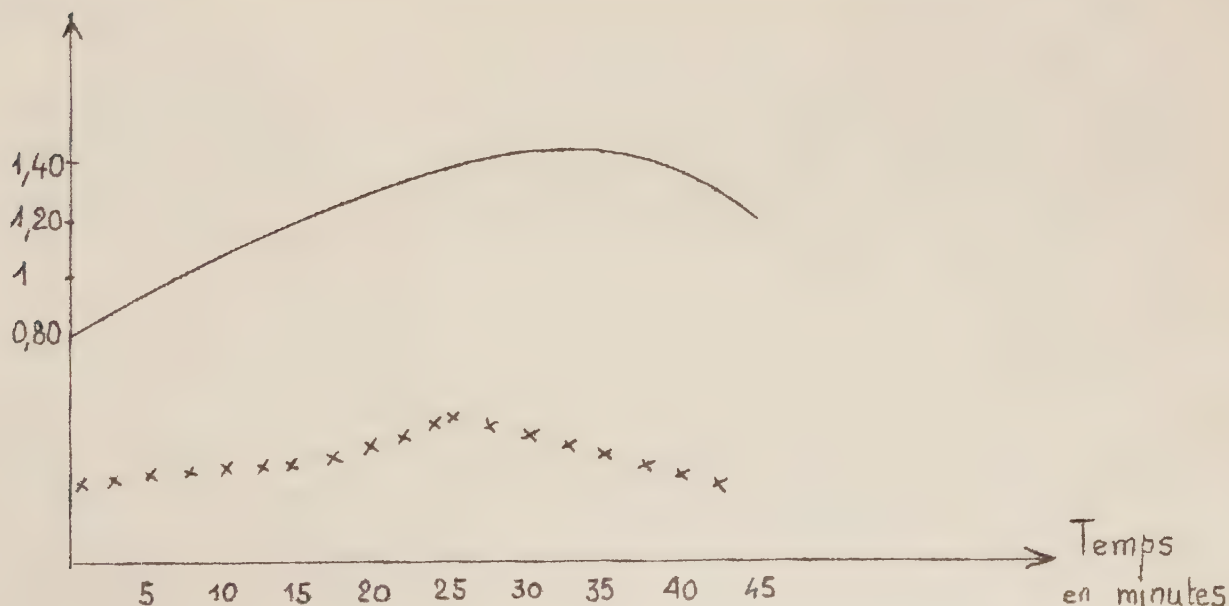
La caractérisation du glycogène, par la méthode de Mac MANUS montre une surcharge extraordinairement prononcée en polysaccharides qui remplissent la presque totalité de l'aire cellulaire.

Le 23 Octobre 1969, les examens complémentaires montrent :

- Glucose vrai 0,34 g/l puis
83 mg/100 ml le lendemain
- Lipidémie 5,65 g/l
- Cholestérol total 1,97 g/l
estérifié 1,39 g/l
45 mg/l
- Uricémie
- Rh 7,39
- P Co2 34 mmHg
- Co3H 20 Meq/l
- Méliurie = absente.

Le 6 Novembre 1969, on tente une épreuve de charge en galactose qui se heurte à de grosses difficultés techniques. La prise de sang est faite par ponction du sinus longitudinal supérieur. Technique : on injecte 6,4 g de galactose intra-veineux en solution 30 % et on dose le glucose vrai dans le sang.

	Glucose vrai G/l	Lactacidémie Mg/l
Avant galactose	0,80	106
24' après injection	1,40	376
36' après injection	1,46	157
46' après injection	1,38	106



Le 13 Novembre, on pratique une épreuve au glucagon faite 2 h. après un repos.

Détermination dans le sang du glucose vrai et de l'acide lactique :

	Glucose vrai G/l	Ac. Lactique Mg/l
Témoin avant épreuve	0,66	212
15 minutes après	0,81	118
20 minutes après	0,86	71
45 minutes après	0,92	229
60 minutes après	0,84	225

Voir courbe page 33 bis

Au Total

Les résultats de ces épreuves ne sont pas absolument démonstratifs car ils montrent une augmentation conjointe de l'acide lactique et du glucose sanguin. Cette dernière évaluation permet toutefois d'affirmer la présence d'une glucose 6 phosphatase, et par conséquent d'éliminer une glycogénose de type I.

En Janvier 1970, à l'âge de 9 mois, on refait une épreuve au glucagon, mais à deux intervalles différents par rapport aux repas

	2 h. après repas	10 h. après
Avant injection	0,85	0,25
Après injection	1,25	0,42
Différence	0,40	0,17

Voir courbe page 33 bis

A cette date, on effectue également un prélèvement de sang pour étude enzymologique. Le prélèvement est envoyé dans le service du Pr. COTTE à Lyon. Le compte-rendu du résultat fut le suivant :

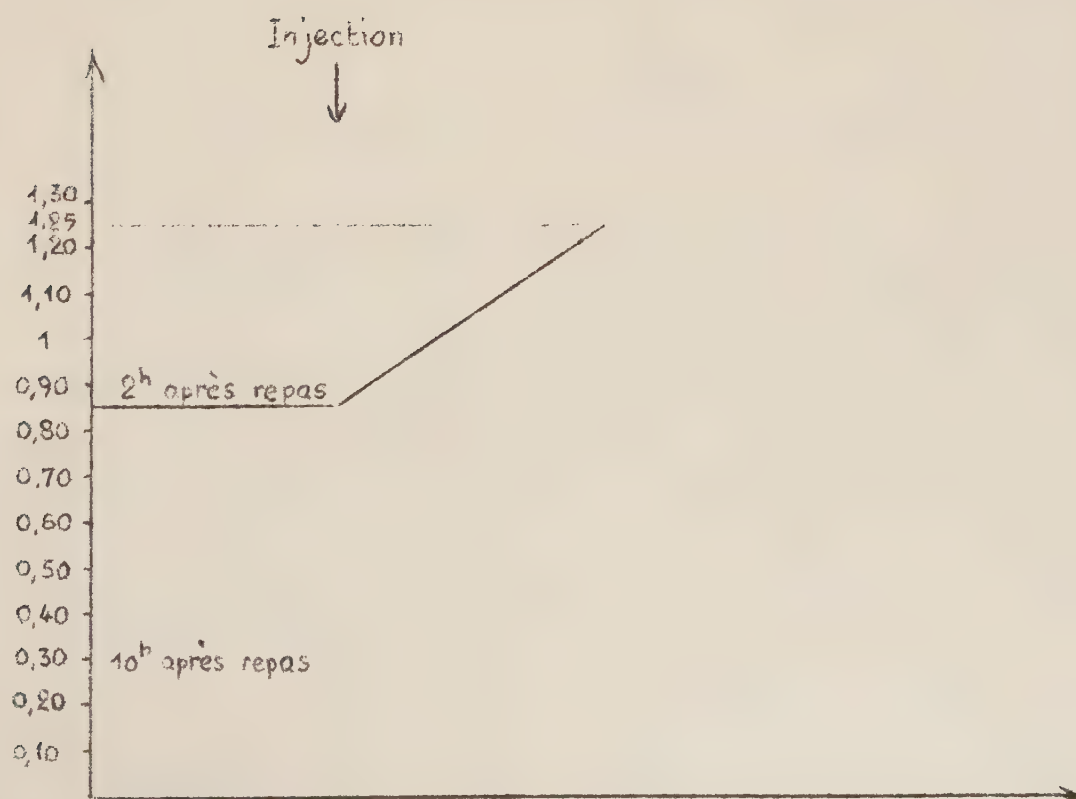
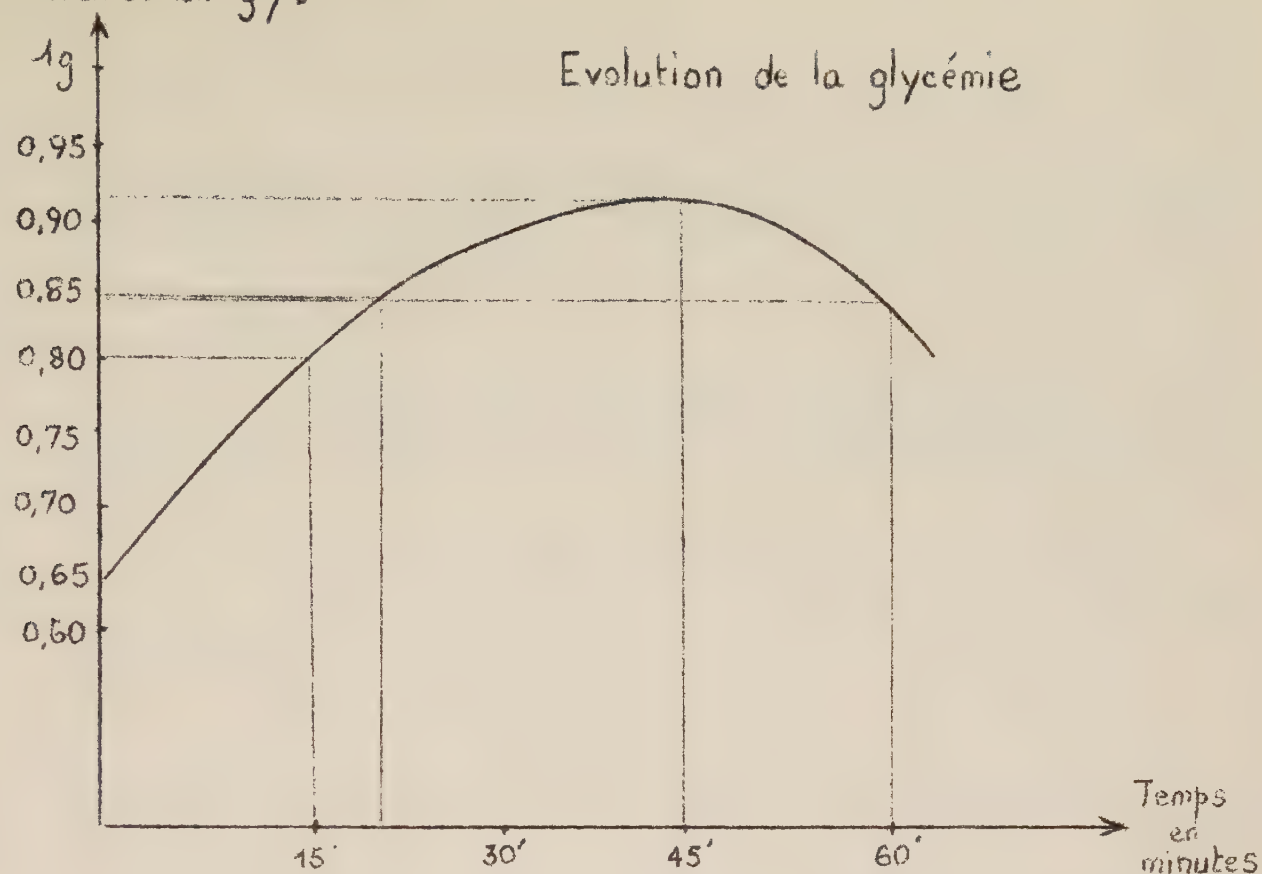
- Dosage du glycogène érythrocytaire : 2080 Mg/gdhb (témoin 1 an 273 - Témoin adulte 223).

- Dosage de l'amylo 16 glucosidase érythrocytaire 1,6 U : gdhb (témoin 1 an 5,3 U. Témoin adulte 3,7 U).

1 unité est la quantité d'enzyme qui incorpore au glycogène 0,1 % de la radio-activité du glucose incubé, en 1 heure et par gramme d'hémoglobine.

- Dosage de l'amylo I-6 glucosidase leucocytaire 0,1 unité : g de protéine (témoin 1 an : 3,8U. Témoin adulte 4,4u).

Concentration en g/l



Une unité est la quantité d'enzyme qui incorpore au glycogène 1 % de la radio-activité incubée sous forme de glucose par g. de protéine en une heure.

Conclusion :

L'augmentation très importante du glycogène érythrocytaire, l'activité très faible de l'amylo 16 glucosidase érythrocytaire et leucocytaire sont en faveur d'une glycogénose de type III.

Enfin, en Janvier 1970, l'enfant a bon appétit.

Il est à quatre repas et présente des sueurs fréquentes et abondantes.

Du point de vue musculaire :

- Il existe une hypotonie musculaire modérée mais incontestable, l'enfant fait de petits efforts de redressement lorsqu'on lui tient les mains, mais il se fatigue vite.

- On ne constate pas d'atrophie musculaire au niveau des membres.

- La motricité est nettement inférieure à la normale pour l'âge.

Du point de vue cardiaque :

- Pas de souffle ni d'insuffisance cardiaque.
- ECG normal.

En résumé : Chez cet enfant à dix mois d'âge, on retrouve la coexistence d'une hypertrophie, d'une hépatomégalie, de signes musculaires à type d'hypotonie nette sans retentissement sur l'éveil physiologique qui est normal. La biopsie musculaire qui aurait été très intéressante, n'a pu être pratiquée jusqu'à présent, mais l'existence de signes musculaires laisse penser que l'enfant est atteint d'une glycogénose de type III par absence généralisée d'amylo I-6 glucosidase, la forme de loin la plus fréquente.

Auteurs Références	Noms Âge Sexe	Clinique	Glycogène		Amylo I-6		Stimulation	FORME
			Foie g/l	Musc g/l	Foie g/l	Musc g/l	Glucagon	Schwartz
JULIEN MARIE ROYER HERS Obs. 3 1958 (24)	L'H 9 mois	Antécédents famil. Cousins Germain. Glycogénose Hépat. suivie de 3 à 18a. Abdomen Vol. dès les 1er m. Vomis. Infect. Respir. Otite, Hépatomegalie. Acétonurie I PBH. Glycogénose sans stéatose ni sclérose	4,8	0,50	0	0	Courbe Plate	A
LELONG ALLEGILLE HERS Obs. 4 1959 (24)	T.E 9 mois	Parents cousins Germ. A partir du 8 ^e mois augmentation du volume de l'abdomen, épisodes infec. à répétition Hépatomegalie. Pas d'acétonurie. PBH. Glycogénose sans stéatose ni sclérose	10,9	0,60	0	0	Courbe Plate	A
FORBES CORI 1952 (24)	O.H. 3a I/2	Fille - augmentation de volume de l'abd. à 1 an. Pas de SF Hépatomegalie. Acétonurie Intermitt. Revue à l'âge de 13a en bon état général	6,7	4,6	0	0	Légère	A

Auteurs Références	Noms Age Sexe	Clinique	Glycogène		Glycémie	Lipide g/l	Foie	Musc	Amylo I-6	Stimulation	FORME
			Foie	Musc							
ILLINGWORTH et CORI 1956 (24)	13mois	Fille vue au St. Louis Children Hospital - Missouri U.S.A. Mort accidentelle	14,2	3,5	0,21	2,6	0	0	0	-	A
ILLINGWORTH et CORI (24)	2ans	University of Colorado (Dr. ALVAY) Exitus	8	10,3	Nale	11,3	0	0	0	Légère	A
HARTMAN 1955 (24)	13mois	Aucune notion des caractères cliniques et paracliniques. Exitus	14,2	3,5			0	1/10 Nale			A
ROGER DREYFUS HERS 1959 (24)	M.S. 9mois	Gérçon. Parents cou- sins germains. Hypo- trophie. Retard mot. Morphologie typique, gros foie. Episodes fébriles. Subictère intermittent avec tests de flocculation +, et xanthomatose cutanée. Acétonurie ++ Scléro- se portale.	16,6	3,5	0,30	39	0 HERS	0	0		A

Auteurs Références	Noms Age ler Exam.	Clinique	Glycogène	Glycémie	Lipides	Amylo I-6	Stimulation	FORME
ROGET DREYFUS HERS 1959 (24)	M.P/ 4mI/2	Frère du précédent. Retard staturo pon- déral. Hépatomégalie isolée. Acétonurie=0 PBH= Glycogénose sans stéatose	-	0,9	7	0	Courbe Plate	A
DENYS MALBRIN HERS 1959 (24)	D.M. 4ans	Parents cousins ger- mains. Ouphtalmie- Cataracte congénitale Gros ventre à an. Retard moteur et staturo pondéral	15	-	20	0	Courbe Plate	A
HERS ROSSI 1959 (24)	C.B. 2ans	Fille. Aucun rensei- gnement clinique	14,4	Basse		0		A
BROMBACHER S. VAN CREVELD HULING 1936 (6)	12ans	Fille. Lar cas décrit Fam. Dével. Normal. 131cm. 34 Kg. Pas d'anomalie muscul. Hépatomégalie	Non Fait	0,55	8,45	0	Courbe Plate	A
CHAPTAL'R JEAN H.G. HERS 1960 (9)	2aI/2	Garçon. Pas d'antéc. familiaux. Convulsion Hépatomégalie. Pas d'anomalie muscul.	Non Fait	0,50		0	glycém Glycém.	B

Auteurs Références	Noms Âge Sexe Exam.	Clinique	Glycogène Foie/Musc	Glycémie	Lipides g/l	Amylase Foie/Musc	Stimulation	FORME
CHAPTAL JEAN R. GUILLAUMOT 1960 (13)	Hélène G. 16 mois	Fille. Convul. à 3 m. 13,5 Kg. Obésité. Facio troncul. Pas d'anomalie. muscul. Hépatomégalie. Acétonurie	11,5	0,40-0,60	14,60	0	Nle ↑ après repas ↑ de la glycémie	B
CHAPTAL JEAN R. 1961 (11)	18 mois	Garçon. Développement normal. Pas d'anomalie muscul. Hépatomégalie Pas de cétonurie	11 g			0	Nle	B
CHAPTAL JEAN R. RASTES GUILLAUMOT 1964 (13)	Didier 22 mois	Hypotrophie. 10 Kg. Obésité. Facio troncul. Hypotonie. Mus. Flasque Ne tient pas sa tête Hépatomégalie. Acéton.	12	1,4	0,60	10,50	0	A
CHAPTAL JEAN R. CRISTES GUILLAUMOT 1964 (13)	Pierre D.. 18 a.	Garçon avec épisodes de convul. Hypotrop. jusqu'à la puberté. (-10%)/N1 actuel. Pas d'anomalie muscul. Hépat. + Acétonurie Intermit.	11	2,60 à 2,80	0,50-1,10 à 8 ans 0,75-0,90 à 18 ans	0	Nle ↑	B
CLEMENT 1964 (14)	Sans I/2	Hypotrophie. Abdomen volumineux. Hépatomég. + 12 cm. Hypotonie musculaire	16	8	0,20	0	-	A

Auteurs Références	Noms Age ler Exam.	Clinique	Glycogène Foie!Musc	Glycémie	Lipides	Amylo I-6 Foie!Musc	Stimulation	FORME
ORSINI PIERRON VO. VAN PERRIMOND 1968 (54)	5ans I/2	Fille. Hypotrophie. 12kg, 82 cm. Anomalie muscul. +++ Hépatomég. + 16 cm avec fibrose Acétonurie intermit.	-	0,50	11 g.	0		A
RACLE GUIBAUD MATHIEU COTTE 1967 (61)	Ass Paul 15 ans	Les parents sont cou- sins germains. Obésité 130cm. Hypotonie mus. Hépatomégalie de 1 travers de doigt. G6 Phosphatase abs.	Surcharge	0,40		0		A
Idem 1967 (61)	Ass Michèle 10 ans	Soeur du cas précé- dent. Présente con- vulsions et pertes de connaissances. E.E.G. Nl. 26 Kg, 400 - 122 cm G6 Phosphatase abs.	Surcharge	0,30-0,35		0		A
OZAND TOKATLI AMIRI 1967 (55)	11 ans	Garçon caucasien. Pertes de connais. Retard à tenir la tête et à la marche Hépatomégalie. G6 Phosphatase abs.	11,2 4,35	0,40		0		A
FUG GARANCIS SCHUBERT (38)	S.W. 3 ans	Fille noire. Hépatomégalie +++ et subictère.	15,7 3,1	0,10	8,70	0	↗	A

Auteurs Références	Noms Age ler Exam.	Clinique	Glycogène		Glycémie	Lipides		Amylo I-6		Stimulation	FORME
			Foie	Musc		Foie	Musc	Foie	Musc		
VAN CREVELD HUISING 1965 (68)	R. Ba 40 ans	Fille. Revue après plus de 30 ans d'évol. Réduc. de l'hépatomégalie par rapport au 1er exam après la puberté	-	-	0,175	0	0	0	0	Glucagon	A
Idem (68)	N. E. 44 ans	Garçon. Réduction de l'hépatomégalie après la puberté	-	-	0,189	0	0	0	0		A
VAN CREVELD HUISING 1965 (69)	J. R. 4 ans	Fille avec hépato- mégalie 12 Kg. 87 cm Xanthomes Morte à 5 ans 1/2 de tumeur cérébrale	14	4,9		0	0	0	0		A
(69)	A. Ek. 2 ans	Fille. Parents cou- sins germains. Toxo- plasmosis congénitale Hépatomégalie. Acé- tonurie +++. Evolut. favorable sous trai- tement	-	-	0,35	0	0	0	0		A
(69)	A. D. 2 ans	Fille. Gros Abdomen et Hépatomégalie de- puis sa naissance Pas d'acétonurie				0 (HERS)	-				Sans doute A

Auteurs Références	Noms Age Sexe	Clinique	Glycogène Foie/Musc	Glycémie	Lipides	Amylo I-6	Stimulation	FORME
(69)	J.Z. 3 ans	Fille. Crises d'hypoglycémie. Hépatomégalie. Pas d'acétonurie Convulsions	Non Fait	0,29		0	Foie/Musc Glucagon Schwartz	A
(69)	P.Le 6 ans	Fille. Hépatomé- galie à 2 ans. Légère acétonu- rie.	Non Fait	?	?	0	?	A
(69)	D.Le 5 ans	Fille. Acétonu- rie forte	-	-	-	0	-	A
BOULANGER 1959 (4)	V. Claudine 4 mois	4 Kg, 600. Hépatomégalie. Acétonurie inter- mittente. Décès à 9 mois d'in- fection inter- currente.		0,53		0	Non fait Non fait	A
CHENEAU	Franck D.C. 3 mois		Surcharge	0,34-0,52	5,65	0	0,66 0,92 glycém. de 0,80 à 1,46	

V/ Commentaires

A partir des données physiologiques et pathologiques déjà vues, il est possible de dresser le tableau suivant de la glycogénose de type III.

Fréquence des glycogénoses en général : Les glycogénoses sont des affections relativement rares puisque près de 600 cas ont été jusqu'à présent décrits dans la littérature mondiale. Selon OCKERMAN en 1965, leur fréquence est de 1/246.000 naissances. En fait, on estime que la fréquence reste inférieure à 1/100.000°

La fréquence de la glycogénose de type III en particulier, a été chiffrée grâce aux travaux de BROWN BI et BROWN D.H. effectués à l'Université de St-Louis (Missouri) sur 155 cas étudiés, 36 cas de glycogénoses de type III soit 22 % des cas. Selon une étude de HERS et ILLINGWORTH, la fréquence de la glycogénose de type III est de 25 %, se partageant la première place avec le type I, 25 % des cas, puis 20 % de type II.

Du point de vue transmission, les troubles enzymatiques ont prouvé le caractère familial et probablement autosomal récessif du trouble. Récemment, CHAYOTT. et Coll. ont démontré la diminution de 50 % du taux d'enzyme débranchante chez des porteurs hétérozygotes de glycogénose type III grâce à la méthode d'incorporation du ^{14}C radioactif. HSIA, reprenant les études de CHAYOTT a montré que l'analyse de l'amylo I-6 glucosidase dans les leucocytes permet une bonne séparation entre des sujets homozygotes, hétérozygotes ou normaux. Dans notre observation, nous n'avons pas retrouvé de notion de mariage consanguin entre les parents qui semblent indemnes de toute affection. Seul l'enfant Franck ... est atteint de glycogénose.

Du point de vue clinique. Les signes d'appel sont les suivants :

- Il s'agit le plus fréquemment d'un enfant présentant un retard staturo pondéral. Dans notre observation, ce retard a été constaté dès la première hospitalisation à l'âge de deux mois (4.600 g à l'entrée). Par ailleurs, à sa sortie, un mois et une semaine plus tard, la prise de poids n'a été que de 600 g. (sortie à 5.200 g.)

- Par ailleurs, il existe souvent une augmentation progressive du volume abdominal, ce qui fait découvrir l'hépatomégalie. Dans notre observation, cette découverte a été secondaire, lors de la deuxième hospitalisation à l'âge de cinq mois.

Ces troubles sont souvent associés à des manifestations dysmorphiques à type d'adiposité facio tronculaire contrastant avec l'amyotrophie et un retard moteur.

Dans l'observation, l'enfant n'avait pas au début du moins, cet aspect évocateur. Seul élément positif, cet abdomen volumineux noté à cinq mois.

- Parfois, on retrouve des épisodes infectieux et des troubles digestifs à répétition comme la première observation décrite par VAN CREFELD. Ici, nous retrouvons les signes digestifs au premier plan puisque l'enfant a été vu la première fois dans le service pour une diarrhée à pyocyanique, et la seconde fois à l'âge de cinq mois pour anorexie, état général médiocre, et diarrhée, mais la coproculture était négative.

- Enfin l'attention peut être attirée par des épisodes paroxystiques d'agitation, de sueurs ou de dyspnée survenant surtout loin des repas. Des crises comitiales ont été décrites. Devant cet enfant à l'aspect évocateur, l'examen vient apporter un argument supplémentaire.

- L'attention est attirée par une hépatomégalie importante. Dans notre observation, il existait un gros foie débordant le rebord costal de quatre travers de doigt.

- Il importe de faire une exploration musculaire afin d'apprécier le tonus : généralement, mais non constamment, on trouve une hypotonie. Pour l'enfant de notre observation, l'hypotonie a été retrouvée à 9 mois.

Nous voyons donc que la clinique est suffisante pour faire évoquer une glycogénose. L'étape suivante est capitale, car il faut d'une part démontrer la glycogénose et d'autre part, individualiser son type, grâce aux examens de laboratoire.

Les formes cliniques de glycogénose type III.

Deux sous-groupes de glycogénoses ont été décrits :

- Le type 3A, dans lequel l'enzyme est absente totalement dans le foie et le muscle. Cette forme est relativement fréquente. Selon HERS, cette forme regroupe 17 cas sur 60 soit 28 %. Dans l'étude que nous en avons faite, cette proportion semble plus importante puisque sur 32 cas, 28 correspondaient à une forme hépato-musculaire. Ce type comprend lui-même plusieurs variantes :

a) Une forme clinique à prédominance hépatique, réalisant un tableau comparable à la glycogénose de type I par absence de glucose 6 phosphatase, mais il existe en plus une faiblesse musculaire, une hypotonie et une hypertrophie des masses musculaires.

b) Une forme à prédominance musculaire.

c) Enfin une forme hépatomusculo cardiaque.

Notre enfant étudié se rangeait dans la catégorie forme III A probable, car la biopsie musculaire n'a pas été pratiquée, mais le déficit moteur laisse penser qu'il s'agit d'une forme complète à prédominance hépatique.

- Le type 3B : dans ce type, l'amylo I-6 glucosidase est absente du foie, mais présente en quantité normale dans les muscles. Dans ce dernier ont été décrits des phénomènes neurologiques paroxystiques à type de malaises, de convulsions avec de vraies ondes ralenties dans les deux régions temporales.

BIOLOGIE

a) Les épreuves statiques :

- La glycémie valeur normale 1 g/l. Ici la glycémie est en général normale au repos. Elle devient basse lors d'un effort ou d'un jeun prolongé, car le foie n'est pas capable d'assurer alors une glycogénolyse suffisante au maintien de la glycémie. Dans notre observation, la glycémie de départ était à 0,52 g/l.

- L'acétonurie est un signe fréquemment noté au cours des glycogénoses de type III. Elle témoigne d'un mauvais catabolisme des hydrates de carbone. Toutefois, dans notre observation l'adétonurie n'a pas été retrouvée.

- Dans notre observation, l'uricémie était normale (45 mg/l) comme c'est d'ailleurs la règle dans ce type de glycogénose.

- La lipidémie (normale 4 à 6 g/l) est souvent élevée du fait de la mobilisation des graisses nécessaires au maintien de la glycémie.

- Enfin, la cholestérolémie est seulement un peu élevée.

b) Les épreuves dynamiques :

Elles explorent le métabolisme du glycogène et permettent de trancher entre glycogénose de type I et III.

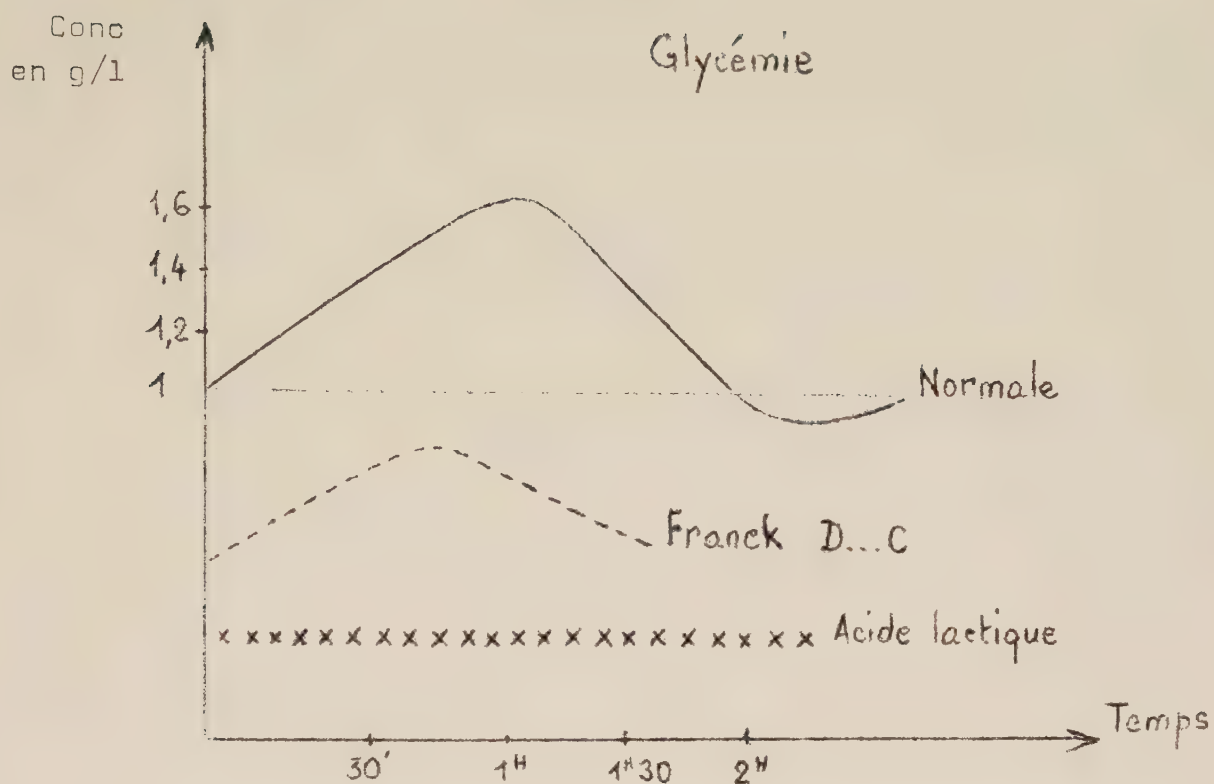
- L'épreuve au glucagon, réalisée en injectant 1 mg/m² en intra-veineux ou intra-musculaire donne chez un sujet normal la réponse suivante :

- . Augmentation de la glycémie de 1 g à 1,60 g/l et retour à la normale.

- . Chez le sujet atteint de glycogénose de type III, la réponse est différente suivant que la stimulation est faite avant ou après un repas.

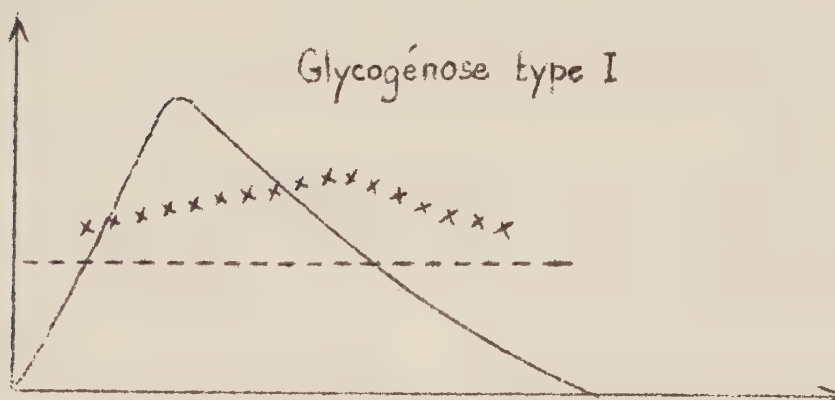
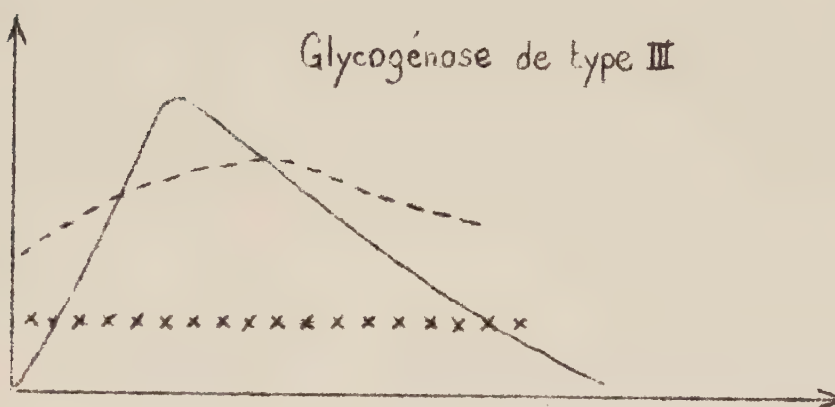
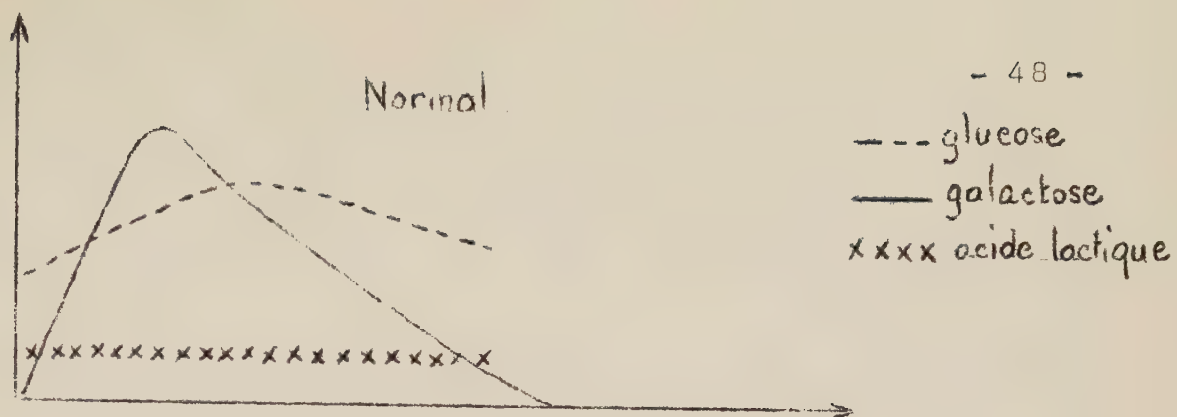
- . Avant un repas, la courbe est plate car le foie n'est plus capable, au stade de dextrine limite de libérer du glucose. Au contraire après un repas, le foie est rechargé en chaînes longues et peut répondre à une stimulation. La courbe est normale.

- L'épreuve au galactose est un autre point important de la question, permettant de trancher entre glycogénose type III et type I. Cette épreuve décrite par SCHWARTZ se fait en injectant en intra-veineux 1 g/Kg de galactose.



Sur ce diagramme figure en traits la réponse à l'injection de glucagon chez notre malade. Le maximum atteint est de 0,92g/l en 45 minutes.

A l'âge de neuf mois l'épreuve au glucagon faite deux heures et 10 heures après le repas est également significative.



Sur ces courbes, les points suivants sont à remarquer :

- pour un sujet normal, l'injection de galactose est suivie d'une hyperglycémie réactionnelle par conversion du galactose en glucose. L'acide lactique reste fixe.

- en cas de glycogénose de type III, l'aspect est pratiquement superposable. La conversion de galactose en glucose est possible.

- par contre, en cas de glycogénose type I, les courbes sont franchement différentes. Il n'y a pas de conversion de galactose en glucose, la dernière étape glucose 6 Phosphate, glucose ne se faisant plus. La glycémie reste donc stable et on assiste à une augmentation du taux d'acide lactique. Dans notre observation, on assistait à une élévation de la glycémie, affirmant donc qu'il ne s'agissait pas d'un type I, par contre, on constatait également une élévation de la lactacidémie.

ANATOMO-PATHOLOGIE - HISTOCHIMIE ET ENZYMOLOGIE

Les prélèvements biopsiques du foie ou des muscles permettent de réaliser une étude qualitative et quantitative du glycogène, de faire des colorations histochimiques propres à mettre en évidence, et enfin de pratiquer des dosages enzymologiques.

L'étude quantitative du glycogène par étude de fragments hépatiques - musculaires, mais aussi sur fibroblastes et éléments figurés du sang montre une surcharge en glycogène.

Voici comparés des chiffres normaux et pathologiques :

	Normale	Glycogénose type III
Foie	2,2 à 5 g/100 g	9 à 16 g/100 g
Muscle	0,1 à 1 g/100 g	> 2 g/100 g
G.R.	56 %	1.000 %

- L'étude qualitative du glycogène est faite in-vitro grâce à l'action de la phosphorylase. Elle consiste à doser le pourcentage de dégradation du glycogène sur les fragments prélevés. (Expérience de FORBES en 1953) étudiant le cas d'une fillette de 11 ans et demie ayant une surcharge glycogénique.

	Normale	Glycogénose
Foie	30 à 44 %	13 %

- L'étude des prélèvements par les colorations spéciales du glycogène type PAS ou Méthode de Mac MANUS, ou bien après coloration par le bleu de toluidine permet de visualiser cette surcharge glycogénique et de l'observer en microscopie ordinaire ou sous microscopie électronique.

- L'étude morphologique du foie montre en microscopie optique l'infiltration diffuse en glycogène avec réaction parenchymateuse importante. Les hépatocytes sont gonflés et de taille inégale.

- En microscopie électronique, on découvre que cette surcharge écarte les organites intra-cytoplasmiques de même que le noyau qui est déplacé en position périphérique. Les amas de glycogène sont répartis de deux façons :

- . soit en rosettes (particules $\simeq$ de DROCHMANS)
- . soit en particules plus réduites.

- Dans le muscle, le glycogène se colore en rose par le bleu de toluidine. Les cellules musculaires sont plus ou moins détruites et entourées par un matériel amorphe abondant. La microscopie électronique met en évidence les petits grains réguliers de 25 à 30 m μ de glycogène, disposés en amas grossiers à la périphérie des myofibrilles.

- Enfin, les fragments biopsiés permettent l'étude et le dosage enzymologique de l'amylo 1-6 glucosidase. La technique décrite par HERS consiste à mesurer le pourcentage de glucose CI4 incorporé dans les molécules de glycogène par rapport au glucose CI4 incubé par heure et par mg de foie.

EVOLUTION DE LA FORME III

L'évolution de cette glycogénose apparaît favorable malgré les quelques cas mortels décrits.

L'existence d'un subictère, la perturbation des réactions de floculation peuvent théoriquement évoluer vers une cirrhose. En fait, cette évolution vers la cirrhose est exceptionnelle. D'autre part, l'existence de glycogénose cardiaque a été décrite ce qui pourrait faire redouter des complications cardiaques. En fait, les seuls troubles constatés ont été des perturbations mineures détectées par l'ECG.

Dans notre observation, il n'existait aucun trouble cardiaque. L'évolution à long terme de cette glycogénose semble satisfaisante et les premiers cas publiés par Van CREFELD ont été suivis et revus récemment. Des sujets sont en bonne santé après 40 ans d'évolution. Dans la série d'ILLINGWORTH, la plupart des malades étaient vivants après plus de dix ans. Il semble par ailleurs que la maladie soit mieux compensée après la puberté, le foie devenant quantitativement plus important par suite de son développement, devenant ainsi capable d'assurer une glycogénolyse supérieure.

TRAITEMENT

Le traitement est essentiellement diététique et consiste à éviter les à-coups hypoglycémiques.

Certes l'hypoglycémie est moins importante que dans la glycogénose type I, encore faut-il éviter les longues périodes de jeûne. Le traitement consiste donc à fractionner les repas, tout en évitant un apport excessif en calories et un régime trop riche en graisses.

Il faut donc conseiller un régime équilibré formé de petits repas.

- Chez les enfants très jeunes, des accidents hypoglycémiques peuvent se voir, à type de coma, avec dénutrition, le sérum glucosé intra-veineux s'impose alors. Le glucagon est en général efficace.

D'autres traitements symptomatiques ont été proposés :

- contre les retards de croissance : l'androstanolone a été essayée mais celle-ci donne des signes de virilisation.

On voit donc qu'en fait le traitement est à visée essentiellement symptomatique puisque jusqu'à présent il n'est pas possible d'apporter directement l'enzyme responsable.

CONCLUSION

La glycogénose de type III est une anomalie peu fréquente en général : 1 cas pour 100.000 naissances.

Parmi toutes les variétés énumérées précédemment, le type III représente une des formes les plus fréquentes (25 %). Il importe d'aboutir au diagnostic avec précision, grâce aux

examens complémentaires. Cette forme est peu dangereuse si l'on sait éviter les hypoglycémies qui, chez l'enfant, émaillent son évolution. Par ailleurs, sur le plan hépatique, il importe de souligner la possibilité d'évolution vers une cirrhose, mais cette éventualité est exceptionnelle.

La thérapeutique est essentiellement diététique avec fractionnement des repas. Il s'agit donc d'une affection peu grave si elle est diagnostiquée tôt et correctement.

CONCLUSIONS

- Nous avons rapporté un cas de glycogénose de type III par déficit en amylo I-6 glucosidase.

- Il s'agissait d'un enfant de cinq mois, vu pour une altération de l'état général avec anorexie, selles molles, présentant une insuffisance pondérale, un abdomen volumineux et une hépatomégalie importante.

Cet enfant a été identifié sous l'angle biologique et enzymatique. Les dosages enzymatiques effectués sur les leucocytes ont permis de préciser qu'il s'agissait d'une forme hépatomusculaire par déficit généralisé en amylo I-6 glucosidase.

- Ce type, dont la fréquence est de 1/100.000 représente la plus fréquente des glycogénoses.

Nous avons à cette occasion repris un certain nombre d'observations publiées dans les revues de Langue Française et Anglaises, puis décrit sur cette base le tableau clinique et biologique de cette forme.

- L'évolution qui pose un certain nombre de problèmes chez l'enfant à cause des à coups hypoglycémiques, devient bénigne chez l'adulte, si bien que le pronostic lointain semble favorable.

- La thérapeutique doit tenir compte de cette évolution favorable. Le traitement doit être exclusivement diététique comportant seulement un fractionnement de l'alimentation, celle-ci devant être aussi normale et équilibrée que possible.

On s'abstiendra donc dans cette forme de toute thérapeutique agressive.

VU : LE DOYEN

Signé : LOYGUE

VU : LE PRESIDENT

Signé : LESTRADET

VU : et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie

Signé : MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1- BADOUAL J. et LESTRADET H. Les glycogénoses.
Path. Biol. 1968, 16, 457-470.
- 2- BEAUVAIS P. - Mises au point. Les glycogénoses.
Guide du Praticien, 1966, 81, 535-542.
- 3- BERGER B. & BERGER R. - Les glycogénoses.
Presse Médicale, 1969, 77, 1349-1352.
- 4- BOULANGER P. - A propos des 2 premiers cas de glycogénoses
par absence d'amylo 1-6 Glucosidase dans le foie, sans
anomalie musculaire.
Thèse de Médecine Bordeaux. 1960, 163, (44 réf.).
- 5- BRANDT I.K. - Type 3 glycogenosis. A family with an unusual
tissus distribution of the enzyme lesion.
Amer. J. Med. 1968, 40, 779-784.
- 6- BROMBACHER P.J. et VAN CREVELD S. - A report of two adult
patients with glycogen storage disease
Acta Med. Scand. 1964, 176, 269-276.
- 7- BROWN D.H. et ILLINGWORTH B. - Action of Amylo 1-6 gluco-
sidase on low molecular weight substrates, and the assay
of the enzyme in glycogen storage disease.
Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A., 1962, 48, 1783.
- 8- BROWN D.H. et ILLINGWORTH B. - Enzymes of glycogen debran-
ching : amylo 1-6 glucosidase and oligo 1-4
1-4 glucantransferase. P. 515, in
Methods in Enzymology NEW YORK 1966, Volume VIII.
- 9- CHAPTAL J. - Glycogenose par carence d'amylo 1-6 glucosidase
dans le foie sans anomalie musculaire.
Montpellier Médical. 1960, 58, 300.
- 10- CHAPTAL J., JEAN R. et GUILLAUMOT R. - Polycorie glyco-
génique par carence d'amylo 1-6 glucosidase dans le foie
sans anomalie musculaire.
Arch. Franç. Ped. 1960, 17, 1117-1125.

- 11- CHAPTAL J. - Exploration clinique, biologique et enzymatique de 3 cas de polycorie glycogénique.
Arch. Franç. Ped. 1961, 18, 903.
- 12- CHAPTAL J. - Polycorie glycogénique par absence d'amylo I-6 glucosidase. Forme hépatomusculaire et forme hépatique isolée.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1962, 113, 85-99.
- 13- CHAPTAL J., JEAN R., DE PAULET C. - Polycorie glycogénique par absence d'amylo I-6 glucosidase. Forme hépatomusculaire, et forme hépatique isolée.
Minerva. Pediatrica. 1964, 16, 540-546.
- 14- CLEMENT R. - Glycogénose type III de GORI et hypoglycémie par hypersensibilité à l'insuline.
Presse Med. 1964, 72, 1057-1058.
- 15- CORI G.T., ILLINGWORTH B. et KELLER P.J. - Muscle phosphorylase.
Methods in Enzymology NEW YORK 1955, Vol. I
- 16- COTTE J. et MATHIEU M. - Exploration du métabolisme du glycogène glycogénose dans :
Probleme actuel de Biochimie Appliquée, 1968, p. 71.
- 17- DAUCHY F. - Les glycogénoses I
Gaz. Med. France. 1964, 71, 951-958.
- 18- DAUCHY F. - Les glycogénoses II
Gaz. Med. France. 1964, 71, 2057-2064.
- 19- DEROT M. - Les glycogénoses
Gaz. Des Hop. 1965, 137, 193-194.
- 20- DI CONSTANZO - Des glycogénoses
Jour. Med. Bezancon, 1967, 3, 45-54.
- 21- ESMANN V. - Heredity of leukocyte phosphorylase and amylo I-6 glucosidase deficiency
J. Pediatr. 1969, 74, 90-94.
- 22- ETIENNE M. - Glycogenose.
Cahiers Collège Med. Hop. Paris, 1962, 3, 575-584.
- 23- FREZAL J., REY J. - Glycogénose
Med. Infant. Paris, 1962, 69, 291-301.

- 24- GABILAN J.C. - Les glycogénoses hépatiques. Corrélations entre les caractères cliniques et biochimiques et le type du déficit enzymatique : glucose 6 phosphatase, amylo 1-6 glucosidase, phosphorylase.
Revue Int. Hepatologie. 1960, 5, 750-758; 783-789.
- 25- GABILAN J.C. - Glycogénose
Sem. Hop. Paris, 1964- 40, 1017-1048.
- 26- GADIOT J.M. - Glycogenosis type III in dizygotic twins, with special reference to the effect of dihydroxyacetone
Nederl. T. Geneesk. 1964, 108, 790-795.
- 27- GADJOS A. - Métabolisme du glycogène et aspect biochimique des glycogénoses.
Presse. Méd. 1967, 75, 907-912.
- 28- GADJOS A. - Métabolisme du glycogène et aspect biochimique des glycogénoses.
Presse. Méd. 1967, 75, 971-973.
- 29- GADJOS A. - Métabolisme du glycogène et aspect biochimique des glycogénoses.
Presse Méd. 1967, 75, 1059-1064.
- 30- HERS H.G. - Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques. Application à la classification des glycogénoses.
Rev. Int. Hépathologie, 1959, 9, 35-55.
- 31- HERS H.G. - Etudes enzymatiques des glycogénoses
Sem. Hop. Paris, 1964, 40, 1045-1048
- 32- HERS H.G. - Glycogen storage disease. P. 2. in
Advances Métabol. Disord. NEW YORK. 1964.
- 33- HERS H.G., VERLUE W. et MATHIEU M. - The mechanism of action of amylo 1-6 glucosidase. P. 151 in
Control. Of. Glycogen. Métabolisme. Ciba Foundation Symposium. London 1964.
- 34- HERS H.G. et VAN HOFF F. - Enzymes of glycogen dégradation in biopsy material P. 525
in Méthods In Enzymology, Vol. VIII. NEW YORK 1966.
- 35- HERS H.G. VERHUE W. et VAN HOF F. - The détermination of amylo 1-6 glucosidase
European. J. Biochem. 1967, 2, 257.

- 36- HERS H.G. - Glucogen storage disease
Advances. Métab. Dis. 1964, I, 1-44
- 37- HERS H.G. - Etudes enzymatiques des glucogénoses
Annales Biologie. Clinique (Paris), 1964, 22, 49-58.
- 38- HUG G., KRILL C.E. - Cori's disease (amylo 1-6 glucosidase deficiency). Report of a case in a negro girl.
New England. J. Med. 1963, 268, 113-120.
- 39- HUG G., CARANCIS J.C., SCHUBERT W.K., KAPLAN S. -
Glycogen storage disease, types II, III, VIII, IX. A biochemical and electron microscopie analysis.
Amer. J. Dis. Child. 1966, 111, 457-474.
- 40- HUIGING F. - Amylo 1-6 glucosidase activity dans les leucocytes normaux et les leucocytes des malades atteints de surcharge en glycogène.
Clin. Chim. Acta. 1964, 9, 269-272.
- 41- ILLINGWORTH B., BROWN D.H. - Action of amylo 1-6 glucosidase on low molecular weight substrates and the assay of this enzyme in glycogen storage disease.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 1962, 48, 1619-1623.
- 42- ILLINGWORTH B., BROWN D.H. - Glycogen storage diseases types III, IV and VI. P. 336
in Control, Of, Glycogen, Métabolism. Ciba, Found. Symposium London 1964.
- 43- ISCH F., JUIF J.G., SACREZ R., THIBAUT F. - Glycogenose musculaire a forme myopathique par déficit en maltase acide.
Pédiatrie, 1966, 21, 71-86.
- 44- JEAN R., et BONNET H. - Etat de surcharge hépatique chez l'enfant par enzymopathies glycogénose par déficit en amylo 1-6 glucosidase
Emc. Foie. 8. Tome I - 7040 B, 10-3.
- 45- KROMROWER G. - Glycogénosis
Develop. Med. Child. Neurol. 1964, 6, 628-629
- 46- LESTRADET H. et DESCHAMPS E. - Les glycogénoses
Revue du Praticien 1965, 15, 1923-1937.
- 47- MARCH A.G. - 3 cases of glycogenosis with predominantly hepatic symptoms (type I B, VI, or type VII, of Hers, type III).
Minerva. Pédiatrica. 1967, 19, 682-687.

- 48- MATHIEU M. - Contribution à l'étude des troubles enzymatiques de la glycogénolise chez l'enfant.
Thèse de Doctorat en pharmacie LYON 1968.
- 49- MATHIEU M. et COTTE J. - Etude critique des tests de détection des erreurs innées du métabolisme du glycogène.
Communication VIIème Congrès International Chim. Clin.
Genève 1969.
- 50- MATHIEU M. et COTTE J. - Etude enzymatique de 21 cas de glycogénoses.
European J. Of. Clin. And. Biol. Res. 1970, 7, 800-806.
- 51- MINIO F., BRUNI C.B., SAGUI G. et SAGUI L. - Etude ultrastructurale d'un cas de glycogénose de type III.
Journée Int. D'hépatologie, Vichy 1967, 17, 19.
- 52- MOSES S.W., CHAYOT H., LEVIN S. - Glucose and glycogen métabolism in erythrocytes from normal and glycogen storage disease type III subjects.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 1343-1348.
- 53- OLINER L., SCHULMAN M. et LARNER J. - Myopathy associated with glycogen deposition resulting from generalized lac of amylo I-6 glucosidase.
Clin. Res. 1961, 9, 243-245.
- 54- ORSINI A. - Glycogénose hépato-musculaire par déficit en amylo I-6 glucosidase (type III A) associé par une hyperlactacidémie.
Arch. Franc. Pédi. 1968, 25, 845.
- 55- OZANT P., TOKATLI M. et AMIRI S. - Biochemical investigation of an unusual case of glycogenosis.
Déficiency de glucose VI phosphatase hépatique et d'amylo I-6 glucosidase musculaire avec myopathie sévère.
J. Ped. 1967, 71, 225-232.
- 56- PALUBLO F.M., BRUNI C.B., SAGUI G., SAGUI L. - Etude ultrastructurale d'un cas de glycogénose du type III
Rev. Int. Hépat. 1967, 17, 913-920.
- 57- PENA J. - Contribution to the casuistics of dysglycogenosis. A case of dextrinosis limit (Absence of amylo I-6 glucosidase).
Rev. Espan. Pédiat. 1961, 83, 292-295.

- 58- PENA J. - Contribution to the case reports of dysglycogenosis.
A case of " dextrinosis" (lack of amylo I-6 glucosidase. Functionnal and enzymatic diagnosis.
Rev. Espan. Pédiat. 1961, 17, 437-445.
- 59- PERKOFF G.T., PARKER V.J. et NAHN R.F. - The effects of glucagon in the forms of glycogen storage disease.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 1099-1105.
- 60- PLATT D. - Biochemistry and clinical picture of glycogenosis
Deutsch. Med. Wschr. 1969, 94, 1420-1421.
- 61- RACLE P. - Glycogénose familiale par déficit en enzyme débranchant.
Arch. Franc. Ped. 1967, 24, 946.
- 62- ROJET J., DREYFUS J.C., BEAUDOING A. et TIZZANI R. -
Polycorie glycogénique du foie par insuffisance d'amylo I-6 glucosidase ou enzyme débranchant.
Minerva. Pédiatrica. 1959, 11, 363-365.
- 63- SEIFTER S., DAYTON S., NOVIC B. et MUNTWYLER E. -
The estimation of glycogen with the anthrone reagent
Arch. Biochem. 1950, 25, 191.
- 64- STEINITZ K., BODUR H. et ARMAN T. - Amylo I-6 glucosidase activity in leucocytes from patients with glycogen storage disease.
Clin. Chim. Acta. 1963, 8, 807.
- 65- STEINITZ K. - Laboratory diagnosis of glycogen diseases.
Advances. Clin. Chem. New-York 1967, 9, 227.
- 66- THOMAS K. - Amylo I-6 glucosidase activity in leucocytes from patients with glycogen storage disease.
Clin; Chim. Acta. 1963, 8, 807-809.
- 67- TAYLOR P.M. - substrate for the detection of amylo I-6 glucosidase and its application to the study of glycogen storage disease. Type III.
Arch. Biochem. 1966, 113, 500-502.
- 68- VAN CREVELD S. et HUIJIND F. - Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients, with long history of glycogenosis.
Metabolism. 1964, 13, 191-194.

- 69- VAN CREVELD S. et HUIJIND F. - Biochemical and clinical data in sixteen cases
AMER. J. MED 1965, 38, 554-561.
- 70- VAN HOOFF F. - Amylo I-6 glucosidase activity and glycogen content of the erythrocytes of normal subjects patients with glycogen storage disease and heterozygotes.
European. J. Biochem. 1967, 2, 271.
- 71- VAN HOOFF F. et HERS H.G. - The subgroup of type III glycogenosis.
European J. Biochem. 1967, 2, 265.
- 72- VITEK B. - Hyperlipidemia in type III glycogenosis
Acta. Paediat. Scand. 1970, 59, 701-705.
- 73- WALKER P.E., TJELDSTO O.G. et MOE P.J. - Genetic studies in glycogen storage disease type III.
Acta. Paediat. Scand. 1970, 59, 529-535.
- 74- WALKER D.G., ZIAI M. et BOWMAN J.E. - Three different cases of glycogen storage disease.
Arch. Dis. Child. 1961, 36, 432-438.
- 75- WHELAN W.J. et CAMERON M.P. - Control of glycogen metabolism
Ciba. Found. Symposium. London. 1964.
- 76- WILLIAMS H.E. - Leucocytes debranching enzyme in glycogen storage disease.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 656-660.

